

Blutstammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen – MRT-Befunde des Neurokraniums und deren Veränderungen unter der Transplantation

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich – Schiller – Universität Jena

von

Jana Wolf, geb. Taut
geboren am 30. Juni 1977 in Pößneck

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
1 Zusammenfassung	8
2 Einleitung	10
2.1 Bedeutung der Blutstammzelltransplantation.....	10
2.2 Die Blutstammzelltransplantation	11
2.3 Konditionierungstherapie	13
2.4 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)	14
2.4.1 Die akute Graft-versus-Host-Disease	14
2.4.1.1 Risikofaktoren für die akute GvHD.....	14
2.4.1.2 Klinische Manifestationen.....	14
2.4.1.3 Prophylaxe der akuten GvHD.....	15
2.4.1.4 Therapie der akuten GvHD	15
2.4.2 Die chronische Graft-versus-Host-Disease	15
2.4.2.1 Risikofaktoren für die chronische GvHD.....	16
2.4.2.2 Klinische Manifestationen.....	16
2.4.2.2.1 Augen.....	16
2.4.2.2.2 Beteiligung von ZNS und neuromuskulärem System	17
2.4.2.2.3 Immundefizienz	17
2.4.2.3 Prophylaxe der chronischen GvHD.....	17
2.4.2.4 Therapie der chronischen GvHD.....	18
2.5 Komplikationen am Zentralnervensystem.....	18
2.5.1 Infektionen des ZNS.....	19
2.5.1.1 Bakterielle Infektionen	20
2.5.1.2 Virale Infektionen.....	20
2.5.1.3 Pilzinfektionen.....	21
2.5.1.4 Protozoen-Infektionen	22
2.5.2 Medikamenteninduzierte Komplikationen	23

2.5.2.1 Cyclosporin A.....	23
2.5.2.2 Steroide.....	24
2.5.2.3 Zytostatika	25
2.5.2.4 Aciclovir	27
2.5.3 Bestrahlungsfolgen.....	27
2.5.4 Zerebrovaskuläre Insulte	28
2.6 Magnetresonanztomographie.....	28
2.6.1 Sequenzen der MRT	29
2.6.1.1 T1-Wichtung.....	29
2.6.1.2 T2-Wichtung.....	30
2.6.1.3 Turbo-Spin-Echo (TSE)	30
2.6.1.4 FLAIR-Sequenz.....	31
3 Zielstellung	32
4 Patienten und Methoden	33
4.1 Patienten	33
4.1.1 MRT-Untersuchung vor SZT (Gruppe 1).....	33
4.1.2 MRT-Untersuchung vor und nach SZT (Gruppe 2)	35
4.1.3 MRT-Untersuchung nach SZT (Gruppe 3)	37
4.2 MRT.....	38
4.3 Datenerfassung	40
4.4 Auswertung.....	41
4.4.1 Häufigkeitstabellen.....	41
4.4.2 Kreuztabellen.....	41
5 Ergebnisse	42
5.1 Patienten, die eine MRT vor Transplantation bekamen	42
5.1.1 Atrophie.....	42
5.1.2 Infektionen.....	42
5.1.3 Zerebrovaskuläre Ereignisse	43
5.1.4 Affektionen der Nasennebenhöhlen	45
5.1.5 Flüssigkeit.....	46
5.1.6 Zysten	46
5.1.7 Lipome.....	46

5.1.8 Demyelinisierungen.....	46
5.1.9 Veränderungen des Ventrikelsystems	47
5.1.10 Veränderungen im Temporallappenbereich	47
5.1.11 Weitere Befunde	47
5.2 Vergleich MRT-Befunde vor und nach der SZT	47
5.2.1 Atrophie.....	47
5.2.1.1 Atrophie und Geschlecht	50
5.2.1.2 Atrophie und Art der Transplantation	50
5.2.1.3 Atrophie und Transplantatmaterial.....	51
5.2.1.4 Atrophie und GvHD-Prophylaxe.....	51
5.2.1.5 Atrophie und Konditionierungstherapie	52
5.2.1.6 Atrophie und die Zeit zwischen Diagnosestellung und SZT	53
5.2.1.7 Atrophie und Zeit zwischen Transplantation und Kontroll-MRT	54
5.2.2 Infektionen.....	54
5.2.2.1 Pilzinfektionen.....	55
5.2.2.2 Virale Infektionen.....	56
5.2.3 Zerebrovaskuläre Ereignisse	56
5.2.3.1 Hämorrhagische Infarkte	57
5.2.3.2 Ischämische Infarkte.....	57
5.2.3.3 Vaskulitis.....	58
5.2.4 Affektionen der Nasennebenhöhlen	58
5.2.5 Flüssigkeitsnachweis	59
5.2.6 Zysten	59
5.2.7 Lipome.....	59
5.2.8 Demyelinisierungen.....	59
5.2.9 Veränderungen des Ventrikelsystems	60
5.2.10 Veränderungen im Temporallappenbereich	60
5.2.11 Andere Befunde.....	60
5.3 Patienten, die nur eine MRT nach Transplantation bekamen.....	61
6 Diskussion.....	62
6.1 Befunde vor der Transplantation	62
6.1.1 Behandlungspflichtige Befunde	62
6.1.2 Gefäßmalformationen.....	63

6.1.3 Zysten	64
6.2 Befunde nach der Transplantation	64
6.2.1 Infektionen	64
6.2.2 Zerebrovaskuläre Veränderungen	66
6.3 Befunde im Verlauf vor und nach der Transplantation	68
6.3.1 Atrophie	68
6.3.2 Affektion der Nasennebenhöhlen	70
6.4 Schlussfolgerungen	71
7 Literaturverzeichnis	73
8 Danksagung	94
9 Ehrenwörtliche Erklärung	95
10 Lebenslauf	96

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
AVM	Arteriovenöse Malformation
bzw.	beziehungsweise
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CSA	Cyclosporin A
CT	Computertomographie
FTBI	Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Transplantat-Gegen-Wirt-Reaktion)
GvL-Effekt	Graft-versus-Leukämie-Effekt
HLA	Human Leukocyte Antigen, Histokompatibilitätsantigene
HSV	Herpes-simplex-Virus
KG	Körpergewicht
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NNH	Nasennebenhöhlen
PUVA	Photochemotherapie mit einem Psoralen und UV-A
SZT	Blutstammzelltransplantation
TSE	Turbo-Spin-Echo
u.a.	unter anderem
UVB	Ultraviolette B-Strahlung (280-315 nm)
VZV	Varizella-Zoster-Virus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Messpunkte zur Atrophiebestimmung (modifiziert nach Meese et al. 1980).....	39
Abb. 2:	Aspergillom: links T1 nach KM-Gabe, typisches Ringenhancement; rechts T2 tse coronar, erhebliches perifokales Ödem.....	42
Abb. 3:	Arteriovenöse Malformation: oben links Protonenbild, oben rechts T2; unten links T1 nativ, unten rechts T1 mit KM	44
Abb. 4:	Developmental venous anomaly: oben links T2 coronar, oben rechts T2 transversal; unten links T1 nativ, unten rechts T1 mit KM.....	45
Abb. 5:	subjektiv gesehene Atrophie versus objektiv gemessene Atrophie.....	48
Abb. 6:	Atrophie: links vor SZT: A-B: 35mm; C-D: 16mm, rechts 3 Monate nach SZT: A-B: 39mm; C-D: 22mm.....	49
Abb. 7:	Atrophie: links vor SZT, rechts 3 Monate nach SZT	49
Abb. 8:	Atrophie in Abhängigkeit vom Geschlecht	50
Abb. 9:	Atrophie in Abhängigkeit von der Art der Transplantation	51
Abb. 10:	Atrophie in Abhängigkeit von der GvHD-Prophylaxe mit MTX.....	52
Abb. 11:	Atrophie in Abhängigkeit von der GvHD-Prophylaxe mit CSA.....	52
Abb. 12:	Atrophie in Abhängigkeit von der Konditionierung mit ATG	53
Abb. 13:	Atrophie in Abhängigkeit von der Konditionierung mit Cyclophosphamid	53
Abb. 14:	Atrophie in Abhängigkeit von der Zeit zwischen der Diagnosestellung und der SZT	54

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Indikationen für die Blutstammzelltransplantation im Kindesalter [modifiziert nach Deeg und Bowden 1998]	11
Tab. 2:	Komplikationen am Nervensystem nach SZT und die Phasen ihres Auftretens	19
Tab. 3:	Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen bei Patienten nach SZT.....	21
Tab. 4:	Relaxationskonstanten ausgewählter Gewebearten bei 1,5 Tesla	29
Tab. 5:	Patientencharakteristik – MRT vor der Transplantation	34
Tab. 6:	Patientencharakteristik – MRT vor und nach der Transplantation.....	36
Tab. 7:	Art der Konditionierung	37
Tab. 8:	Patientencharakteristik – MRT nach der Transplantation	38
Tab. 9:	Normalwerte für Atrophie-Indices [Meese et al. 1980]	40
Tab. 10:	Verteilung der magnetresonanztomographisch beobachteten Demyelinisierungsareale	46
Tab. 11:	Weitere Befunde der Gruppe 1	47
Tab. 12:	Vergleich: subjektiv und objektiv bestimmte Atrophie.....	48
Tab. 13:	Auffällige Befunde vor und nach der Transplantation	60

1 Zusammenfassung

Die Blutstammzelltransplantation (SZT) ist eine Form der Therapie bei hämatologischen, onkologischen, genetischen und immunologischen Erkrankungen. Im Rahmen der SZT kommen eine Vielzahl von Medikamenten sowie die Radiotherapie zum Einsatz, die – neben vielen anderen Nebenwirkungen - auch zu neurologischen Komplikationen führen können. Durch die Konditionierung kommt es zu einer Immunsuppression, wodurch der Organismus anfälliger für Infektionen und vaskuläre Ereignisse wird. Auch beim Auftreten einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) wird über ein gehäuftes Auftreten neurologischer Komplikationen berichtet.

In der vorliegenden Studie wurden 119 Kinder und Jugendliche mittels MRT auf Veränderungen im Bereich des Neurokraniums im Rahmen einer SZT untersucht. Dabei hatten 116 Patienten eine MRT-Untersuchung vor der SZT. 51 von den 116 Patienten hatten nach der Transplantation eine Kontrolluntersuchung. 3 Kinder hatten nur nach der SZT eine MRT-Untersuchung des Schädels. Die Beurteilung der MRT-Bilder erfolgte insbesondere zur Diagnostik von Infektionen, vaskulären Ereignissen und der zerebralen Atrophie. Auch alle anderen pathologischen ZNS-Befunde wurden registriert. Zusätzlich erfolgte im Bereich des Viszerokraniums die Beurteilung der Nasennebenhöhlen (NNH).

Es wurden eine Reihe klinisch relevanter Befunde sowie einzelne Nebenfunde erhoben.

Bei 5 von 116 Kindern (4,3%) fanden sich in der MRT vor der SZT Befunde, die einer sofortigen Therapie bedurften und damit zu einer Verzögerung der geplanten SZT führten bzw. die einen Einfluss auf die Konditionierung und die Überwachung während der SZT hatten. Bei allen Kindern handelte es sich um Zufallsbefunde. Ein Kind hatte eine Aspergillose, die operativ und medikamentös behandelt wurde und ein Kind eine frische Blutung, die in der Verlaufskontrolle progredient war und operativ versorgt werden musste. 2 Kinder hatten ein venöses Angiom und 1 Kind eine arteriovenöse Malformation (AVM) – bei diesen Kindern musste das erhöhte Blutungsrisiko berücksichtigt werden.

Nach der SZT hatten 4 Kinder eine Infektion im Bereich des Gehirns. 2 Kinder hatten Pilzinfektionen durch Aspergillen, ein Kind war an einer Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis und ein Kind an einer Infektion durch das Cytomegalie-Virus erkrankt. Bei 5 Kindern fanden sich zerebrovaskuläre Ereignisse. Ein Patient hatte ein älteres Blutungsareal, wobei die Blutung asymptomatisch war. Ein Patient hatte eine Blutung im Bereich des Pons, 2 Kinder hatten multiple ischämische Infarkte und ein Kind zeigte Veränderungen im Sinne einer Vaskulitis sowie eine thrombosierte Occipitalvene – alle zeigten neurologische Defizite.

Bei den Kindern, die eine MRT-Untersuchung vor und nach der SZT erhielten, zeigte sich nach der Transplantation signifikant häufiger eine Atrophie ($p=0,001$). Beeinflussende Faktoren dafür waren die Art der Transplantation, die Zeit zwischen der Diagnosestellung und der Transplantation, der Einsatz bestimmter Medikamente wie Methotrexat (MTX), Cyclosporin A (CSA), Antithymozytenglobulin (ATG) und Cyclophosphamid sowie das Geschlecht und die Zeit zwischen der Transplantation und der Kontroll-MRT. Um eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Atrophie in der Bildgebung und einer klinischen Symptomatik nachweisen zu können, sind prospektive Langzeitbeobachtungen mit mehrfacher Kontroll-MRT und neuropsychologischen Untersuchungen erforderlich. Unter Beachtung der Einflussfaktoren und der aus der Atrophie resultierenden Symptomatik würden sich eventuell Veränderungen im Therapieregime für neu erkrankte Kinder ergeben.

Ferner wurden Affektionen der NNH vor der SZT bei 42 (36,2%) Kindern beobachtet. Nach der Transplantation waren 24/54 (44,4%) Kindern betroffen. Durch die simultane Beurteilbarkeit der NNH in der MRT kann im Einzelfall eine erforderliche Röntgenuntersuchung mit einhergehender Strahlenbelastung eingespart werden.

Weitere Befunde, die aber keiner sofortigen Intervention bedurften, waren Pinealis- und Arachnoidalzysten, Lipome, kleine Demyelinisierungsherde und Veränderungen im Bereich des Ventrikelsystems und des Temporallappens.

Aufgrund der Vielzahl pathologischer Befunde vor der Transplantation, die zum Teil zwingend einer sofortigen Therapie bedurften bzw. die während der Transplantations-Phase beachtet werden mussten und die mitunter nur Zufallsbefunde darstellten, wird die Durchführung einer Schädel-MRT-Untersuchung vor der SZT empfohlen. Durch eine Therapie vor der SZT bzw. die Beachtung des Befundes während der SZT könnte die postinterventionelle Morbidität und Mortalität der Patienten vermindert werden. Dieser Aspekt sollte den relativ hohen Kosten- und Zeitaufwand entschädigen.

Im Verlauf der SZT erscheint eine MRT bei Verdacht auf ein zerebrales Geschehen sinnvoll – typische Veränderungen geben einen sofortigen Hinweis auf eine Diagnose und unspezifische Veränderungen können unterstützend in der Diagnosestellung sein. Außerdem sind einige Veränderungen mit Hilfe anderer radiologischer Untersuchungsverfahren mitunter nicht detektierbar.

2 Einleitung

2.1 Bedeutung der Blutstammzelltransplantation

Der erste Versuch einer Blutstammzelltransplantation erfolgte 1939, als man ein durch eine Goldtherapie verursachtes Versagen der Knochenmarkfunktion zu heilen versuchte. Ebenso wie dieser Versuch waren bis 1968 auch alle anderen Bemühungen erfolglos, da es zu Abstoßungen des transplantierten Knochenmarks kam [Delbrück 2000].

Entscheidende Veränderungen ergaben sich durch die Erkennung der Gewebeverträglichkeitsantigene (HLA) durch den Franzosen Prof. J. Dausset im Jahre 1958.

Die Ära der Blutstammzelltransplantation begann 1968, als Good und seine Mitarbeiter einem 5 Monate alten Jungen mit einem schweren kombinierten Immundefekt Knochenmark von einem HLA-identischen Geschwisterkind erfolgreich transplantierten [Zintl 1988]. Der Patient überlebte und ist heute, mehr als 30 Jahre später, immer noch gesund.

Neben Nierentransplantationen stellen Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantationen heute die am häufigsten durchgeführten Transplantationen dar. In Deutschland wurde 1998 bei ca. 3900 Patienten eine Organtransplantation durchgeführt und etwa 2000 Patienten erhielten eine allogene SZT [Padovan et al. 2000]. In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena werden bei ca. 20 - 25 Kindern und Jugendlichen pro Jahr Stammzellen bzw. Knochenmark transplantiert.

Die SZT hat eine große Bedeutung bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit hämatologischen, onkologischen, genetischen und immunologischen Erkrankungen. Tabelle 1 zeigt die Indikationen zur SZT im Kindesalter.

Tab. 1: Indikationen für die Blutstammzelltransplantation im Kindesalter [modifiziert nach Deeg und Bowden 1998]

Erworbene Erkrankungen		Angeborene Erkrankungen
Maligne Erkrankungen	Nicht-Maligne Erkrankungen	
<ul style="list-style-type: none"> - Akute myeloische Leukämie - Akute lymphatische Leukämie - Chronisch myeloische Leukämie - Non Hodgkin Lymphome - Hodgkin Lymphome - Neuroblastom - Nephroblastom (Wilms-Tumor) - Sarkome - Primitiv neuroektodermale Tumoren - Medulloblastom - Langerhans ZellHistiozytose 	<ul style="list-style-type: none"> - Aplastische Anämie - Aregenerative Anämie - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie - Autoimmunerkrankungen (z.B. Juvenile chronische Arthritis) 	<ul style="list-style-type: none"> - (Schwere kombinierte) Immundefekte - Leukozytenadhäsionsdefekte - Aktinmangel - Chronische Schleimhautcandidose - Hämatologische Defekte <ul style="list-style-type: none"> o Wiskott-Aldrich-Syndrom o Fanconi-Anämie o Blackfan-Diamond-Anämie o Thalassämie o Sichelzellanämie o Glanzmann's Thrombasthenie o Progressiv septische Granulomatose o Kongenitale Neutropenie o Chediak-Higashi-Syndrom o Kongenitale Dyskeratose o Kongenitale Amegakaryozytose o Radiusaplasie-Thrombozytopenie-Syndrom o Familiäre erythrophagozytische Lymphohistiozytose - Osteopetrose - Mucopolysaccharidose <ul style="list-style-type: none"> o Hurler-Syndrom o Hunter-Syndrom o Maroteaux-Lamy-Syndrom o Andere Mucopolysaccharidosen - Mucolipoidose <ul style="list-style-type: none"> o Metachromatische Leukodystrophie o Adrenoleukodystrophie o Morbus Gaucher o Andere Lipoidosen - Andere lysosomale Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> o Lesch-Nyhan-Syndrom o Glykogenspeicherkrankheit Typ IIa

2.2 Die Blutstammzelltransplantation

Das Ziel der SZT besteht darin, den Empfänger mit einer gesunden Stammzellpopulation auszustatten, die sich zu Blutzellen ausdifferenziert. Dadurch werden die defizienten oder pathologischen Zellen des Empfängers ersetzt [Beers und Berkow 2000].

Sowohl autologe als auch allogene hämatopoetische Stammzellen können, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, für die Transplantation verwendet werden [Armitage 1994].

Für die autologe Transplantation werden dem Patienten eigene Stammzellen entnommen. Diese werden, solange der Patient auf die Transplantation vorbereitet wird, kryokonserviert und ihm nach abgeschlossener Vorbehandlung retransfundiert [Buckner 1999, Blume und Thomas 2000]. Primäres Ziel ist die Überbrückung der schweren Knochenmarkaplasie nach hochdosierter Strahlen- und/oder Chemotherapie.

Bei der allogenen Transplantation stammt das Gewebe von einem gesunden Spender. Dies kann ein eineiiger Zwilling (syngene Transplantation), ein HLA-identisches Geschwisterkind, ein nicht HLA-identisches Familienmitglied (haploidentischer Spender) oder ein unverwandter HLA-kompatibler Spender sein. Das Hauptziel der allogenen Transplantation ist es, das erkrankte oder defekte Knochenmark des Empfängers vollständig durch ein gesundes, funktionierendes hämatopoetisches System zu ersetzen. Bei malignen Erkrankungen soll neben der Zytoreduktion des Tumors und der Verkürzung der Aplasiezeit das gesunde allogene Transplantat durch seine Graft-versus-Tumor-Wirkung ein Rezidiv verhindern [Speck et al. 1995].

Die Indikationen für allogene und autologe Transplantationen sind unterschiedlich. Eine allogene SZT ist beispielsweise bei angeborenen oder erworbenen Blutbildungsstörungen (aplastische Anämie), malignen Erkrankungen der Blut- und Lymphzellen (Leukämien, Lymphome), angeborenen Defekten der stammzellabhängigen Blutbildung, des Immunsystems und/oder metabolischen genetischen Stoffwechselstörungen wie Fanconi-Anämie, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Osteopetrose, Speicherkrankheiten, Leukozytendefekte sowie bei Hämoglobinopathien angezeigt [Coccia et al. 1980, Rapoport und Ginns 1984, Aubourg et al. 1990, Krivit et al. 1990, Lucarelli et al. 1990, Vermynen et al. 1991, Deeg und Bowden 1998]. Autologe Transplantationen im Kindesalter werden vor allem bei soliden Organumoren wie zum Beispiel beim Nephroblastom, Medulloblastom oder Neuroblastom durchgeführt.

Die hämatopoetische Stammzelle bildet durch Proliferation und Differenzierung alle korpuskulären Elemente des Blutes. Auch sämtliche Gewebsmakrophagen entstehen über die Zwischenstufe der Monozyten aus den Knochenmarkstammzellen [Link et al. 1997]. Die Stammzelle behält diese Eigenschaft nach der Transplantation, repopuliert das Empfänger-Knochenmark und bildet alle von ihr abhängigen Zellen [Speck et al. 1995].

Die transplantierten hämatopoetischen Stammzellen können dabei aus verschiedenen Quellen stammen. Zu Beginn der Transplantationsgeschichte wurde ausschließlich Knochenmark verwendet. Es ist physiologischerweise reich an hämatopoetischen Stammzellen. In den

letzten Jahren verwendet man immer häufiger Stammzellen aus dem peripheren Blut, die auch dort, nach entsprechender Vorbereitung, in einer genügend hohen Konzentration vorliegen. Hämatopoetische Stammzellen finden sich auch in der fetalen Leber und im Nabelschnurblut. Beide Stammzellquellen können für die Transplantation verwendet werden [Touraine et al. 1991, Wagner 1993]. Fetale Leberzellen werden zurzeit nur experimentell bei Kindern mit Immundefekten oder kongenitalen Erkrankungen eingesetzt. Im Gegensatz dazu gewinnt Nabelschnurblut als Quelle hämatopoetischer Stammzellen zunehmend an Bedeutung. Es enthält eine genügend große Anzahl Stammzellen mit besonders proliferativen Eigenschaften. Weitere Vorteile des Nabelschnurblutes als Stammzellquelle sind die gefahrlose Gewinnung, die bei Lagerung in Banken sofortige Verfügbarkeit, das geringere Risiko der Übertragung von infektiösen Erregern und die möglicherweise verminderte immunologische Reaktivität, d.h. ein geringeres Risiko einer Transplantat-Gegen-Wirt-Reaktion [Einsele und Kanz 1999].

2.3 Konditionierungstherapie

Die Voraussetzung für den Erfolg einer SZT ist die Zerstörung des hämatopoetischen und lymphopoetischen Systems des Empfängers. Bei den nicht-malignen Erkrankungen steht die Ausschaltung des Immunsystems zur Vermeidung einer Rejektion im Vordergrund. Bei malignen Erkrankungen kommt noch die Vernichtung von Tumorzellen hinzu. Dieser Effekt wird durch eine alleinige Hochdosis-Chemotherapie oder in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung erzielt. Diese Kombinationstherapie erreicht die Toleranzgrenze verschiedener Gewebe und führt dadurch zu Komplikationen. Neben dem zentralen Nervensystem sind auch die Schleimhäute verschiedenster Organsysteme sowie die Leber betroffen [Champlin und Gale 1984].

Komplikationen am Zentralnervensystem (ZNS) entstehen vor allem durch die Radiotherapie und durch Immunsuppressiva wie Methotrexat und Cyclosporin A (vgl. 2.5.2 und 2.5.3).

Etwa 5% der Patienten entwickeln durch die Toxizität der Radio-Chemotherapie eine "veno-occlusive disease". Dieses Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch einen progredienten Verschluss der terminalen intrahepatischen Venen und äußert sich klinisch in einer Hepatomegalie, einem schweren Ikterus, Aszites und Gerinnungsstörungen [Riede et al. 1995]. In etwa der Hälfte der Fälle kommt es zum Leberversagen mit tödlichem Ausgang. Die gestörte Leberfunktion kann auch zu einer hepatischen Enzephalopathie führen, die sich je nach Schweregrad in Form von Feinmotorikstörungen bis hin zur Bewusstlosigkeit und zum Koma manifestieren kann.

2.4 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

Die Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-Gegen-Wirt-Krankheit) ist eine der Hauptkomplikationen nach allogener SZT. Dabei reagieren immunkompetente Spender-T-Zellen gegen HLA-Antigene des immunsupprimierten Empfängerorganismus [Beers und Berkow 2000]. Eine Reihe von Faktoren können die Schwere und die Häufigkeit der GvHD beeinflussen. Zu diesen gehören unter anderem die Anzahl der transplantierten immunkompetenten Zellen, der Grad der genetischen Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger, die Immunkompetenz des Empfängers, die Art und Intensität der Konditionierungs- und Immunsuppressionstherapie, das Alter und infektiöse Komplikationen des Transplantierten. Die GvHD wird aufgrund ihres zeitlichen Auftretens und der klinischen Manifestation in zwei Formen unterteilt.

2.4.1 Die akute Graft-versus-Host-Disease

Die akute GvHD entwickelt sich innerhalb der ersten zehn Wochen nach Transplantation [Ferrara und Deeg 1991]. Es erfolgt eine Unterteilung in verschiedene Stadien der Beteiligung von Haut, Darm und Leber und eine Einteilung nach dem klinischen Schweregrad in vier verschiedene Grade [Williams 1999]. Die klinisch relevanten Schweregrade II-IV treten bei 10-50% der Patienten, die Stammzellen eines HLA-identischen Geschwisterkindes erhielten auf. Bei Empfängern von Stammzellen von HLA-mismatched oder unverwandten HLA-identischen Spendern beträgt die Inzidenz 50-80% [Zecca und Locatelli 2000].

2.4.1.1 Risikofaktoren für die akute GvHD

Die Risikofaktoren für das Auftreten einer akuten GvHD sind [Martin et al. 2003]:

- Unverwandter HLA-identischer Spender
- HLA-mismatch
- Weiblicher Spender für einen männlichen Empfänger
- Zunehmendes Spender- und Empfängeralter
- GvHD-Prophylaxe allein mit Cyclosporin A anstelle der Kombination von Cyclosporin A und Methotrexat
- Unzureichende Wirkspiegel von Cyclosporin A (<85ng/ml).

2.4.1.2 Klinische Manifestationen

Die Zielorgane der akuten GvHD sind die Haut, der Gastrointestinaltrakt und die Leber [Stachel 1999]. Die Haut weist ein makulopapulöses Exanthem auf, das den Stamm, das

Gesicht, die Extremitäten und auch die Handflächen und Fußsohlen mit einbezieht. Im Stadium IV kann es auch zur Blasenbildung ähnlich dem Lyell-Syndrom kommen.

Bilirubin, alkalische Phosphatase und Aminotransferasen können bei Mitbeteiligung der Leber ansteigen. Es kann zu Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen und massiver wässriger oder blutiger Diarrhoe kommen. Die Veränderungen am Gastrointestinaltrakt reichen von einer leichten Degeneration der Kryptenzellen bis zur diffusen Zerstörung der Mukosa.

2.4.1.3 Prophylaxe der akuten GvHD

Die prophylaktische Immunsuppression wird mit Cyclosporin A als medikamentöse Basistherapie allein oder in Kombination mit Methotrexat und/oder Prednisolon durchgeführt. Die zusätzliche Darmdekontamination vor der SZT sowie die Isolierung in „Laminar airflow“-Räumen führen zu einer sinkenden Inzidenz der akuten GvHD [Storb et al. 1983]. Die effektivste Methode der GvHD-Prophylaxe ist die T-Zell-Depletion [Williams 1999]. Dadurch kann die Schwere und die Inzidenz deutlich reduziert werden. Es hat jedoch keinen positiven Einfluss auf das Überleben, da eine höhere Rate an Transplantatversagen, an Rezidiven, die auf den sinkenden Graft-versus-Leukämie (GvL)-Effekt zurückzuführen sind, sowie an sich neu entwickelnden lymphoproliferativen Erkrankungen auftritt.

2.4.1.4 Therapie der akuten GvHD

Die Therapie einer akuten GvHD ist schwierig. Sie besteht in der Gabe von Kortikosteroiden. Patienten ohne Cyclosporin A-Prophylaxe erhalten zusätzlich CSA [Speck et al. 1995]. Neuerdings werden auch Mycophenolat, Tacrolimus und polyklonale Antikörper zum Einsatz gebracht.

2.4.2 Die chronische Graft-versus-Host-Disease

Die chronische GvHD tritt bei annähernd 20-80% der Langzeit-Überlebenden nach allogener SZT auf, wobei bei Kindern die Inzidenz niedriger ist [Ratanatharathorn et al. 1998, Nash et al. 2000, Kondo et al. 2001]. Die chronische GvHD zeigt Zeichen einer Autoimmunerkrankung und entwickelt sich erst ab dem Tag 100 nach Transplantation. Der genaue Tag des Auftretens ist jedoch nicht entscheidend in der Abgrenzung zur akuten GvHD, da beide Komplikationen auf Grundlage verschiedener Mechanismen entstehen [Shulman et al. 1980, Snover 1984]. Die Spender-T-Zellen spielen sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen GvHD eine Rolle. Bei der akuten GvHD haben vor allem die Zytokine der TH1-

T-Zellen eine große Bedeutung, bei der chronischen GvHD dominieren die Zytokine der TH2-T-Zellen [Hakim und Mackall 1997]. Dies ist assoziiert mit einem Anstieg von Interleukin 5 mit nachfolgender Eosinophilie und Interleukin 4 mit einer möglichen Gammopathie und Sklerodermie [Claman 1990, Levi-Schaffer et al. 1990].

2.4.2.1 Risikofaktoren für die chronische GvHD

Das Risiko für das Entstehen einer chronischen GvHD nimmt mit einem zunehmenden HLA-mismatch zwischen Empfänger und Spender zu. Empfänger von unverwandten Spenderzellen haben eine erhöhte Inzidenz für eine chronische GvHD [Ratanatharathorn et al. 1998, Nash et al. 2000]. Die größten Risikofaktoren für die Ausbildung einer ausgeprägten chronischen GvHD sind eine vorangegangene akute GvHD und die prolongierte Einnahme von Kortikosteroiden bis zum Tag 100 post transplantationem. Die Wahrscheinlichkeit für eine chronische GvHD liegt bei 59-85% bei den Patienten mit einer vorausgegangen akuten GvHD vom Grad II – IV, bis zu 49% bei einer akuten GvHD vom Grad I und bei bis zu 28% für die Patienten, die eine chronische GvHD ohne vorangegangene akute GvHD entwickeln [Atkinson et al. 1990, Sullivan et al. 1991, Wagner et al. 1998].

Andere signifikante Prädiktoren sind die Benutzung von T-Zell-depletierten Stammzellen, männliche Empfänger bei weiblichem Spender und höheres Lebensalter von Spender oder Empfänger [Atkinson et al. 1990, Eisner und August 1995, Carlens et al. 1998]. Bei Kindern ist die Inzidenz der chronischen GvHD mit 20-30% geringer als bei Erwachsenen, was sich durch das niedrigere Empfängeralter erklären lässt [Locatelli et al. 1993, Eisner und August 1995, Kondo et al. 2001].

2.4.2.2 Klinische Manifestationen

Die klinischen Manifestationen der chronischen GvHD sind ähnlich denen einer autoimmunen Kollagenose. Sie können sich äußern in Mundschleimhautulzerationen, Keratokonjunktivitis sicca, Xerostomie, Polyserositis, Ösophagitis und Strikturen im Gastrointestinaltrakt, vaginalen Ulzerationen und Strikturen, intrahepatischen obstruktiven Lebererkrankungen, obstruktiven Lungenerkrankungen, Sklerodermie, Faszitis und Myositis.

2.4.2.2.1 Augen

Eine Beteiligung der Augen kommt bei ca. 60% der Patienten mit einer chronischen GvHD vor. Die häufigsten Manifestationen sind Keratokonjunktivitis sicca, narbig-bedingter Lagophthalmus, sterile Konjunktivitis und Uveitis [Franklin et al. 1983].

2.4.2.2.2 Beteiligung von ZNS und neuromuskulärem System

Die neuromuskuläre Beteiligung im Rahmen der chronischen GvHD ist selten [Openshaw 1997]. Im Zusammenhang mit der GvHD wurden sensorische und motorische Neuropathien, Myositis, Dermatomyositis und Myasthenia gravis beschrieben [Smith et al. 1983, Bolger et al. 1986, Greenspan et al. 1990, Leber et al. 1993, Parker et al. 1996, Gabriel et al. 1999, Tse et al. 1999]. In klinischen und neuropathologischen Untersuchungen sowie in Fallberichten fanden sich Hinweise darauf, dass eine ZNS-Manifestation im Rahmen einer chronischen GvHD als Angiitis der kleineren Gefäße vorkommen kann [Marosi et al. 1990, Iwasaki et al. 1993, Padovan et al. 1999, Ma et al. 2002]. In den meisten Fällen sind neurologische Komplikationen nach der SZT jedoch das Ergebnis der Toxizität der Konditionierungstherapie. Die Neuropathie ist häufig verknüpft mit der Behandlung der GvHD – mit Thalidomid, Tacrolimus oder Cyclosporin A [Parker et al. 1995, Ratanatharathorn et al. 1998].

2.4.2.2.3 Immundefizienz

Die wichtigste Komplikation in Zusammenhang mit der chronischen GvHD ist die Immundefizienz, welche zu einer Anfälligkeit gegenüber opportunistischen Infektionen und dadurch zu einer gesteigerten Letalität führt [Atkinson et al. 1982, Meyers und Atkinson 1983, Meyers 1986, Lum 1987, Sullivan et al. 1988]. Die antimikrobielle Prophylaxe gegen *Pneumocystis carinii*, CMV und Pneumokokken ist entscheidend in der Prävention von potentiell tödlichen Infektionen [Sullivan et al. 1986, Kulkarni et al. 2000].

2.4.2.3 Prophylaxe der chronischen GvHD

Pharmakologische Versuche zur Prävention der chronischen GvHD verliefen enttäuschend. In einer prospektiven randomisierten Doppelblind-Studie mit Thalidomid zeigte sich eine erhöhte Inzidenz für die chronische GvHD sowie eine kürzere Überlebenszeit in der Gruppe, die Thalidomid erhielt [Chao et al. 1996]. Tacrolimus reduziert die Inzidenz der akuten GvHD bei der Benutzung zur GvHD-Prophylaxe, aber es hat keinen Einfluss auf die Inzidenz der chronischen GvHD [Ratanatharathorn et al. 1998, Nash et al. 2000]. Die T-Zell-Depletion der Stammzellen reduziert sowohl das Risiko der akuten als auch der chronischen GvHD [Atkinson et al. 1990, Papadopoulos et al. 1998], allerdings kommt es nach der Eliminierung der T-Zellen zu einer erhöhten Rejektionsfrequenz [Peters et al. 1999].

2.4.2.4 Therapie der chronischen GvHD

Die Vielfalt der Organbeteiligung, das chronische Erscheinungsbild der Erkrankung sowie die hämatologische und immunologische Dysfunktion, die mit der chronischen GvHD assoziiert sind, machen eine erfolgreiche Therapie schwierig. Patienten mit einer progressiven chronischen GvHD, die bereits zu Beginn mit Kortikosteroiden und Tacrolimus oder Cyclosporin A behandelt wurden, sprechen im Verlauf schlechter auf diese und andere immunsuppressive Therapien an [Wingard et al. 1989, Akpek et al. 2001]. Im Gegensatz dazu ist bei Patienten, die ein behandlungsfreies Intervall nach akuter GvHD hatten bzw. die nie an einer akuten GvHD erkrankt waren, eine derartige Therapie gut wirksam. In dieser Situation ist die Gabe von Tacrolimus oder Cyclosporin A in Kombination mit Kortikoiden oft effektiv [Sullivan et al. 1981 und 1988(a) und (b)]. Einige Patienten, bei denen Cyclosporin A versagte, konnten mit Tacrolimus eine komplette und dauerhafte Remission erreichen [Carnevale-Schianca et al. 2000]. Aktuelle Therapieansätze sind Etreinate [Marcellus et al. 1999], Thalidomid [Vogelsang et al. 1992, Rovelli et al. 1998], Hydroxychloroquin [Gilman et al. 2000], extrakorporale Photopherese [Greinix et al. 1998, Child et al. 1999], UVB [Enk et al. 1998] und PUVA [Vogelsang et al. 1996].

2.5 Komplikationen am Zentralnervensystem

Nach SZT treten Komplikationen im ZNS mit einer Häufigkeit von ca. 70% auf [Patchell et al. 1985] und sind auf die Toxizität der Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung, die Panzytopenie, die GvHD oder die immunsuppressive Therapie zur Prophylaxe und Behandlung der GvHD zurückzuführen. Die Häufigkeitsverteilung nach allogener oder autologer SZT ist annähernd gleich. Komplikationen am ZNS manifestieren sich als metabolische Enzephalopathien, Infektionen des ZNS, zerebrovaskuläre Ereignisse, hypoxische oder therapieinduzierte neurologische Ausfälle, Krampfanfälle sowie maligne Erkrankungen des ZNS. In bis zu 6% der Fälle stellen die Komplikationen am ZNS die Todesursache dar [Patchell et al. 1985]. Infektionen und behandlungsabhängige Komplikationen treten häufiger nach allogener als nach autologer SZT auf, wobei der Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant ist. Blutungen hingegen treten aufgrund einer verlängerten Thrombozytopenie signifikant häufiger nach autologer SZT auf [Graus et al. 1996].

Tab. 2: Komplikationen am Nervensystem nach SZT und die Phasen ihres Auftretens

	Phase der Konditionierung	Phase der Panzytopenie	Phase der GvHD
Infektionen		<ul style="list-style-type: none"> - Bakterielle Meningitis - Pilzinfektionen - Gramnegative Sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> - Pilzabszesse - Meningoenzephalitis - Septische Embolien - Mykotisches Aneurysma
Zerebrovaskuläre Komplikationen		<ul style="list-style-type: none"> - Intrakranielle Blutung 	<ul style="list-style-type: none"> - Ischämischer Schlaganfall
Metabolische Komplikationen		<ul style="list-style-type: none"> - Hepatische Enzephalopathie bei VOD - Wirkung sedativ-hypnotischer Medikamente 	<ul style="list-style-type: none"> - Enzephalopathie (hypoxisch bei interstitieller Pneumonie, hepatisch bei GvHD, urämisch)
Toxische Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Enzephalopathie (BCNU, Busulfan, Etoposid, Chlormethin) - Neuropathie (Vindesine, Carboplatin) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclosporin A-Neurotoxizität - Steroid-Toxizität - Leukoenzephalopathie 	<ul style="list-style-type: none"> - Thalidomid-Neuropathie
Indirekt immunologisch			<ul style="list-style-type: none"> - Polymyositis - Myasthenia gravis - Demyelinisierende Polyneuropathie

2.5.1 Infektionen des ZNS

In den vergangenen Jahren ist die Zahl der Überlebenden nach Transplantationen gestiegen. Dies ist unter anderem auf die Fortschritte in der Behandlung von Infektionen sowie deren Prophylaxe zurückzuführen [Wingard 1990].

Neurologische Symptome von ZNS-Infektionen sind Veränderungen der mentalen Verfassung, Bewusstseinsänderungen, Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder fokale neurologische Ausfälle.

In einer klinischen Studie bei allogenen Transplantierten in den 70iger Jahren lag die Inzidenz von ZNS-Infektionen bei 5% [Winston et al. 1979]. Im Ergebnis zweier Autopsiestudien war die Inzidenz 8% [Patchell et al. 1985, Mohrmann et al. 1990]. Bei einer Untersuchung an 57 Kindern lag die Infektionsrate des ZNS sogar bei 14% [Wiznitzer et al. 1984]. Coley et al. untersuchten Infektionen des ZNS nach allogener SZT mit Hilfe von CT und MRT [Coley et

al. 1999]. Bei 9 von 406 allogenen transplantierten Patienten wurden insgesamt 11 Infektionen beschrieben (2,2%).

Das Spektrum der Krankheitserreger umfasst eine Vielzahl von Bakterien, Pilzen, Viren und Parasiten. Während der Phase der Granulozytopenie, innerhalb des ersten Monats nach SZT, kommt es vor allem zu Infektionen, die durch Bakterien, Viren oder Pilze hervorgerufen werden. Nach dem ersten Monat dominieren virale und parasitäre Infektionen [Benya und Goldman 1997].

2.5.1.1 Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen des ZNS treten meist als Komplikation systemischer Infektionen auf. Sie sind jedoch durch die frühzeitig einsetzende antimikrobielle Prophylaxe seltener geworden.

Mehr als 50% der Patienten haben hohes Fieber begleitet von Kopfschmerzen. Nackensteife kann fakultativ hinzukommen. Durch die zusätzliche Granulozytopenie kann die meningeale Reaktion mild sein und das hohe Fieber und die Nackensteife können ganz fehlen. Bakterielle Infektionen können sich auch in Form von Krampfanfällen manifestieren [Aksamit 1998]. Bakterielle Erreger machen etwa 90% der Infektionen in der frühen Posttransplantationsphase aus, wobei 65-75% grampositive Erreger sind. Infektionen durch gramnegative Bakterien sind seltener, aber in der Regel mit einer deutlich höheren Mortalität assoziiert [Einsele et al. 2001]. Häufige Erreger sind *Listeria monocytogenes*, *Hämophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* und α -hämolyisierende Streptokokken. Infektionen durch *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* entstehen in Assoziation mit Hautinfektionen oder Infektionen durch intravenöse Katheter [Aksamit 1998].

Listerien, als Vertreter grampositiver Bakterien, sind die häufigsten Erreger bakterieller Infektionen des ZNS. Die Inzidenz nach SZT beträgt 0,39 auf 100 Transplantationen [Southwick und Purich 1996]. Listerien-Infektionen stehen in Zusammenhang mit Kortikoidtherapie und Defekten der zellulären Immunität. Das resultierende klinische Bild ist die akute eitrige Meningitis.

2.5.1.2 Virale Infektionen

Virale Enzephalitiden bei stammzelltransplantierten Patienten sind selten. Kommt es jedoch zur Enzephalitis, so ist diese meist mit einer systemischen Virusdissemination assoziiert.

Virale Infektionen, die nach Transplantationen auftreten und das ZNS mit betreffen, werden zumeist durch Viren der Herpesgruppe (einschließlich Cytomegalievirus [CMV] und Herpes-Zoster-Virus [VZV]) hervorgerufen.

Ein Drittel [Kawasaki et al. 1996] bis die Hälfte der Patienten [Atkinson et al. 1980] entwickeln nach der Transplantation eine lokalisierte Herpes-Zoster-Infektion. Bei den Untersuchungen von Atkinson entwickelte sich bei 29% der Patienten aus einer lokalisierten eine generalisierte Infektion und nur 16,3% der Patienten hatten primär eine generalisierte VZV-Infektion. Das Stadium der Generalisation ging mit einer Mortalität von 8% einher [Atkinson et al. 1980]. Bei einer Infektionsrate des ZNS von 14% lag die Ursache bei einem Viertel in einer Virusinfektion. Ein Patient hatte eine Herpes-Zoster-assoziierte Enzephalitis und ein anderer eine Herpes-simplex-Virus (HSV)-Enzephalitis [Wiznitzer et al. 1984].

2.5.1.3 Pilzinfektionen

Von allen Infektionen nach SZT sind die Pilzinfektionen die problematischsten und die lebensbedrohlichsten.

Die Leukopenie und die Zerstörung der Schleimhautbarriere durch die Chemotherapeutika sowie die Suppression der gastrointestinalen Flora durch Antibiotika-Prophylaxe erhöhen das Risiko einer invasiven Pilzinfektion [Wingard 1999].

Faktoren, welche zu einem erhöhten Risiko für eine invasive Pilzinfektion beitragen, sind in Tabelle 3 aufgeführt [Wald et al. 1997].

Tab. 3: Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen bei Patienten nach SZT

Frühe Pilzinfektionen (≤40 Tage nach SZT)	Späte Pilzinfektionen (>40 nach SZT)
<ul style="list-style-type: none"> - Pilzinfektion bei vorhergehender Chemotherapie - lange Neutropeniedauer - fortgeschrittene Grunderkrankung / Vortherapie - schwere Haut- und Schleimhautschädigungen durch die Konditionierungsbehandlung - Transplantation außerhalb einer Laminar-Airflow-Einheit - starke medikamentöse Immunsuppression im Rahmen der Konditionierungsbehandlung und zur Prophylaxe einer GvHD 	<ul style="list-style-type: none"> - Immunsuppression durch die GvHD selbst sowie durch deren Behandlung (Kortikosteroid- oder andere intensivere immunsuppressive Behandlung) - Transplantation von unverwandten / nicht HLA-identischen Spendern - Cytomegalie-Virus-Infektion und antivirale Therapie

Das Ausmaß und die Dauer der Neutropenie beeinflussen ebenfalls das Risiko für eine Pilzinfektion. In der ersten Woche der Neutropenie sind Pilze selten der Grund für Fieber. Ab

der zweiten Woche steigt das Risiko für fieberhafte Pilzinfektionen zunehmend an. Am häufigsten sind der Gastrointestinaltrakt, die Lunge und die Haut befallen. Aber es kommt auch zu Infektionen im ZNS. *Aspergillus*-Spezies sind für 30-50% aller ZNS-Infektionen verantwortlich. Patchell et al. konnten bei 3 seiner Patienten eine disseminierte Aspergillose mit ZNS-Beteiligung nachweisen, was der Hälfte aller ZNS-Infektionen in seinem Krankengut entsprach [Patchell et al. 1985]. Graus et al. berichteten über 3 Fälle von Aspergillose des ZNS unter insgesamt 9 ZNS-Infektionen [Graus et al. 1996].

Kommt es nach Transplantationen zu Hirnabszessen, so sind diese ebenfalls meist auf Pilze zurückzuführen. So fanden Hagensee et al., dass über 90% aller Hirnabszesse durch Pilze verursacht waren [Hagensee et al. 1994]. *Aspergillus* konnte für 58% und *Candida* für 33% der Fälle verantwortlich gemacht werden. In weniger als 10% waren Bakterien die Ursache für Abszesse. *Aspergillus*-Abszesse traten gewöhnlich in Verbindung mit einer pulmonalen Beteiligung auf (87% der Fälle). *Candida*-Abszesse waren mit einer Fungämie und/oder mit einer Neutropenie assoziiert. In einer Autopsiestudie wurden bei 27 Transplantierten (15%) Infektionen gefunden, von denen 16 Pilzabszesse waren [Bleggi-Torres et al. 2000]. Darunter waren 8 durch *Aspergillus*-Spezies, 5 durch *Candida*-Spezies und 3 durch andere Pilze verursacht.

Zu den selteneren Pilzen, die ebenfalls das ZNS befallen können, gehören beispielsweise *Kryptokokkus* und *Fusarium* [Barnes 1998]. Das klinische Korrelat eines ZNS-Befalls mit *Kryptokokken* stellt die Meningitis dar.

2.5.1.4 Protozoen-Infektionen

Protozoen-Infektionen sind sehr selten. *Toxoplasma gondii* gilt als der einzige pathogene Parasit für das ZNS nach einer Knochenmarktransplantation [Davis und Patchell 1988].

Die Toxoplasmose tritt innerhalb von 6 Monaten nach Transplantation auf, wobei der Häufigkeitsgipfel im zweiten bis dritten Monat nach SZT liegt [Barnes 1998]. Eine aktive zerebrale Toxoplasmose äußert sich in einer diffusen Enzephalopathie, Meningoenzephalitis oder in einzelnen bzw. multiplen Substanzdefekten [Davis und Patchell 1988]. Klinisch manifestiert sich eine zerebrale Infektion mit Fieber und fokalen neurologischen Ausfällen, wie zum Beispiel Anfällen, Lethargie, psychischen Veränderungen, Hemiparese, Dysarthrie und Inkontinenz.

Die Toxoplasmose kann erworben oder reaktiviert sein, wobei das ZNS als Prädilektionsstelle im Organismus gilt. Zumeist ist sie allerdings eine Reaktivierung latenter Zysten und tritt vor

allem nach allogenen Transplantationen bei serologisch positiven Empfängern auf. In seltenen Fällen kann sie auch nach Bluttransfusionen auftreten.

Dietrich et al. untersuchten mit Hilfe der MRT 3 Patienten mit Toxoplasmose [Dietrich et al. 2000]. Dabei fielen multiple Läsionen auf, die besonders im Bereich der Basalganglien und der Mark-Rinden-Grenze lokalisiert waren. Im Zentrum der Herde waren Koagulationsnekrosen, die sich in der T1-Wichtung hypo- oder isointens und in der T2-Wichtung hyper- oder isointens darstellten. Die Bildgebung stellt allerdings keinen Beweis für eine Toxoplasmen-Infektion dar, da auch im Zusammenhang mit Pilzinfektionen ähnliche multiple Veränderungen auftreten können.

In der Autopsiestudie von Bleggi-Torres waren 8 von 27 Infektionen durch Toxoplasmen bedingt [Bleggi-Torres et al. 2000], was bei der Seltenheit dieser Komplikation die Vermutung nahe legt, dass eine Toxoplasmen-Infektion bei Transplantierten eine erhöhte Mortalität zur Folge hat.

2.5.2 Medikamenteninduzierte Komplikationen

2.5.2.1 Cyclosporin A

Cyclosporin A supprimiert T-Helferzellen und zytotoxische T-Zellen, indem hauptsächlich die Produktion von Interleukin-2 unterdrückt wird. Systemische Nebenwirkungen sind Nephro- und Hepatotoxizität, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie sowie arterielle Hypertonie. Neurologische Komplikationen treten bei 15-40% der Patienten auf, wobei ein durch eine Sympathikusaktivierung erklärbarer isolierter Tremor (40%) und Kopfschmerzen (10-20%) am häufigsten vorkommen. Seltener sind distale Parästhesien, Dysästhesien oder Hyperästhesien. Elektrophysiologisch ist aber nur bei ausgeprägter klinischer Symptomatik eine kombinierte demyelinisierende und axonale Neuropathie nachzuweisen. Schwere Cyclosporin A-Nebenwirkungen entwickeln etwa 5% der Patienten, wobei 2 unterschiedliche klinische Bilder vorkommen: Eine akute Neurotoxizität kann innerhalb der ersten Tage bis Wochen auftreten und manifestiert sich als Enzephalopathie mit Kopfschmerzen, Dysarthrie, depressiven oder manischen Symptomen, visuellen Halluzinationen, kortikaler Blindheit, Anfällen und Vigilanzminderung. Daneben kommt ein sich mehr subakut entwickelndes motorisches Syndrom mit Hemi-, Para- oder Tetraparese vor, das von zerebellärem Tremor, Ataxie und kognitiver Einschränkung begleitet sein kann [Padovan et al. 2000].

Bei symptomatischen Patienten liegen die Cyclosporin A-Serumwerte häufig sogar noch im definierten therapeutischen Bereich, zu hohe Spiegel verursachen aber regelhaft

Nebenwirkungen. Cyclosporin A ist epileptogen und führt spiegelabhängig in 2-6% der Patienten zu fokalen oder generalisierten Anfällen, bei Überdosierung kann ein schwer behandelbarer Status epilepticus auftreten. Die Neurotoxizität tritt vermehrt bei Hypcholesterinämie, Hypomagnesiämie, Therapie mit β -Lactam-Antibiotika, hochdosierter Steroidmedikation, arterieller Hypertonie und Urämie auf [de Groen et al. 1987]; auch eine Mikroangiopathie oder eine vorausgegangene Bestrahlung erhöhen das Risiko einer Neurotoxizität [Reece et al. 1991]. Mit bildgebenden Verfahren können Marklagerveränderungen dargestellt werden, wobei die Abgrenzung gegenüber Infarkten oder Abszessen mit der Computertomographie schwierig ist. Mit der Magnetresonanztomographie können occipital betonte, in T2- und PDw-Sequenzen hyperintense multifokale oder konfluierende Marklagerveränderungen meist ohne Kontrastmittel-Aufnahme nachgewiesen werden [Pace et al. 1995, Wijdicks et al. 1995]. Es wurden aber auch kortikale CSA-assoziierte MRT-Signalsteigerungen beschrieben [Jansen et al. 1996]. Selten findet sich auch ein Hirnödem, wobei dann ein Status epilepticus als weitere mögliche Ursache abgegrenzt werden muss [Padovan et al. 2000].

Die Behandlung dieser direkten neurotoxischen Nebenwirkungen besteht in einer Dosisreduktion oder – sofern möglich – einem vorübergehenden Absetzen von Cyclosporin A, einer strengen Blutdruckeinstellung und einer Korrektur metabolischer Störungen (Magnesium, Cholesterin). Epileptische Anfälle sollten wegen der geringeren pharmakokinetischen Interaktion (Abbau) vorzugsweise mit Valproat, alternativ mit Gabapentin oder auch mit Topiramat, behandelt werden [Wijdicks et al. 1996]. Bei isolierten Kopfschmerzen wird ein Therapieversuch mit Propranolol empfohlen. Bei rechtzeitigem Absetzen sind die meisten Cyclosporin A-Nebenwirkungen reversibel. Auch ein Umsetzen der Immunsuppression auf Tacrolimus kann versucht werden [Gijtenbeek et al. 1999].

2.5.2.2 Steroide

Glukokortikoide werden sowohl zur chronischen Immunsuppression als auch zur Therapie einer akuten Organabstoßung eingesetzt. Unter der Gabe von Steroiden besteht aufgrund der mangelnden Selektivität der Immunsuppression – auch die humorale Immunität ist betroffen – ein höheres Risiko für opportunistische Infektionen. Die häufigsten neurologischen Steroid-Nebenwirkungen sind proximale Myopathien [Bowyer et al. 1985] und psychiatrische Symptome, wobei milde Formen mit einer Stimmungsaufhellung, Unruhe und Ängstlichkeit über Schlaf- und Konzentrationsstörungen bis zu seltenen Steroid-Psychosen vorkommen können [Wolkowitz et al. 1997]. Bei Komplikationen sollten Steroide, was selten möglich ist,

abgesetzt oder zumindest reduziert werden; ein Umsetzen auf ein nichtfluoriertes Steroid in niedrigerer Dosierung kann versucht werden. Bei psychiatrischen Krankheitsbildern können symptomatisch Neuroleptika, Valproinsäure (bei manischen Bildern) oder Sedativa zum Einsatz kommen. Bei Tagesdosen >30 mg Prednisolon-Äquivalent tritt selten eine epidurale Lipomatose mit Myelon- oder Cauda-Kompression auf, die sich klinisch mit Rückenschmerzen, radikulären Syndromen oder einer Myelopathie manifestiert [Zentner et al. 1995]. Therapeutisch ist häufig eine neurochirurgische Dekompression notwendig. Es wurde aber auch von Spontanremissionen nach Absetzen der Steroide berichtet.

2.5.2.3 Zytostatika

Methotrexat

Die 2-Desoxy-4-amino-10-methylfolsäure ist ein zu den Antimetaboliten gehörendes Zytostatikum, welches die Aktivität der Folsäurereduktase inhibiert und somit die Umwandlung von Folsäure in Tetrahydrofolsäure hemmt.

Der exakte pathophysiologische Mechanismus der Neurotoxizität von MTX ist trotz intensiver Forschungen in der Vergangenheit noch nicht bekannt. Es wird jedoch postuliert, dass die durch MTX bedingte Neurotoxizität durch eine direkte Zerstörung des ZNS-Gewebes entsteht. Zusätzlich kommt es zu metabolischen Veränderungen, die für die beobachtete Toxizität mitverantwortlich gemacht werden [Vezmar et al. 2003].

Die MTX-induzierte Neurotoxizität lässt sich in drei Formen einteilen: die akute, die subakute und die chronische Form [Bleyer 1981, Quinn und Kamen 1996].

Die akute Form ist gekennzeichnet durch ein Auftreten innerhalb weniger Stunden nach der hochdosierten ($\geq 1\text{g/m}^2$) MTX-Infusion und kann sich klinisch durch Somnolenz, Verwirrtheit, Erschöpfung, Desorientiertheit und Krampfanfälle äußern. Nach intrathekalen MTX-Applikation kann es zu einer Arachnoiditis kommen, die bei 5-40% der Patienten, nach 2-4 Stunden mit einer Dauer von 12-72 Stunden auftritt [Weiss 1974, Bleyer 1981]. Die häufigsten Symptome dabei sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Rückenschmerzen und Schwindel. Diese Form wird häufiger beobachtet, wenn nicht begleitend eine Schädel-Bestrahlung erfolgt. Dies wird auf die fehlende antiinflammatorische Wirkung der Radiatio zurückgeführt [Geiser 1975]. Sie ist abhängig von der applizierten Dosis sowie dem Peak des MTX-Spiegels im Liquor [Bleyer 1977]. Die Inzidenz für die akute MTX-Neurotoxizität beträgt bei Kindern 3-11% [Shuper 2002].

Die subakute Form, die Tage bis Wochen nach der Gabe von MTX auftritt, kann durch Hemiparese, Ataxie, Sprachstörungen, Krampfanfälle, Verwirrtheit und affektive Verhaltensstörungen gekennzeichnet sein [Allen und Rosen 1978, Walker 1986, Yim 1991]. Normalerweise kommt es nach 48-72 Stunden zu einer spontanen Erholung. Eine nochmalige MTX-Gabe führt nicht zu einem erhöhten Risiko für das erneute Auftreten [Walker 1986].

Die chronische Form entwickelt sich Monate bis Jahre nach der MTX-Therapie. Klinisch kommt es zu einer Leukoenzephalopathie, die sich durch Verwirrtheit, Bewusstseinstörung oder Reizbarkeit, eingeschränktes Sehvermögen, behinderte Sprache, Ataxie, Krampfanfälle und Demenz präsentiert. In schweren Fällen kann sie zu Tetraplegie, Koma oder gar zum Tod führen [Bleyer 1981, Kaplan und Wiernik 1982]. Eine teilweise Besserung oder eine Stabilisierung sind, besonders bei Kindern, möglich [Kay et al. 1972, Allen et al. 1980, Tuxen und Hansen 1994]. Zur Leukoenzephalopathie kommt es am häufigsten nach einer Kombination von Hochdosis-MTX, intrathekalem MTX und Schädel-Bestrahlung (45%), wohingegen die Inzidenz nach Hochdosis-MTX und/oder intrathekalem MTX allein kleiner als 2% ist [Bleyer 1981, Kaplan und Wiernik 1982].

Die beobachteten Veränderungen bei Patienten mit Leukoenzephalopathie wie Koagulationsnekrosen der weißen Substanz, axonale Schwellungen, Demyelinisierungen und Astrozytose sprechen für einen direkt toxischen Effekt von MTX auf das ZNS. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass schwere Formen der Toxizität kurz nach der Applikation von überdosiertem MTX auftreten [Lee 1997]. Der genaue Wirkmechanismus konnte jedoch bislang nicht geklärt werden. In der Literatur werden zahlreiche Pathomechanismen diskutiert [Vezmar et al. 2003].

Carboplatin

Carboplatin hat in der therapeutischen Dosis von 400-500 mg/m² eine geringe neurotoxische Potenz [Lokich und Anderson 1998]. Nach Hochdosis-Therapie mit Carboplatin (>1000 mg/m²) kann es jedoch zu einer schweren sensomotorischen Neuropathie kommen. Diese tritt wenige Tage nach dem Beginn der Therapie auf und erreicht nach 1-2 Wochen ihr Maximum. Die periphere Neuropathie ist gekennzeichnet durch Ataxie, schmerzhaftes Parästhesie, Beeinträchtigung der Propriozeption sowie ein Erlöschen der tiefen Sehnenreflexe [Heinzle et al. 1998].

Etoposid

Etoposid hat in seiner Standarddosierung keine neurotoxische Wirkung. Nach einer Hochdosis-Therapie kann es jedoch zu einer schweren Enzephalopathie mit Verwirrtheit, zunehmender Hemiparese und Krampfanfällen kommen [Leff et al. 1988].

Thiotepa

Bei systemischer Applikation in konventioneller Dosierung ist Thiotepa nicht neurotoxisch. In hoher Dosierung vor SZT kann es zu einer schweren Neurotoxizität mit Somnolenz, Anfällen und Koma bis hin zum Tod kommen [Lazarus 1987]. Intrathekal verabreicht kann es zu schweren Radikulomyelopathien führen.

Busulfan

Busulfan, ein zu den Alkylanzien gehörendes Zytostatikum, führt in der Hochdosis-Therapie bei bis zu 10% der Patienten zu Krampfanfällen, so dass die supportive Therapie mit einem Antiepileptikum erfolgt [Vassal et al. 1990, Chan et al. 2002].

2.5.2.4 Aciclovir

Aciclovir, ein Virostatikum, das zur Prophylaxe und Therapie von Herpes-simplex-Virus-, Varizella-Zoster-Virus- und Cytomegalie-Virus-Infektionen bei stammzelltransplantierten Patienten eingesetzt wird, kann zu neurologischen Komplikationen führen. Diese können sich durch Krampfanfälle, mentale Veränderungen und in unwillkürlichen Bewegungen äußern. Die Symptome sind nach dem Absetzen des Medikamentes meist vollständig reversibel. Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion treten die neurologischen Komplikationen auf [Adair et al. 1994, Blohm et al. 1997].

2.5.3 Bestrahlungsfolgen

Die Hauptursache der toxischen Wirkung der Radiotherapie liegt in der geringen therapeutischen Breite. Die neurologischen Komplikationen können innerhalb von Minuten bis 30 Jahre nach Beendigung der Behandlung auftreten [Keime-Guibert 1998].

Die akute Enzephalopathie tritt innerhalb der ersten 2 Wochen nach Beginn der Bestrahlung auf. Die resultierenden Störungen sind meist mild und unspezifisch. Es kommt zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Schläfrigkeit und Fieber. Zur Therapie der akuten Bestrahlungsfolgen kommen Kortikosteroide zum Einsatz.

Die subakuten Schäden treten 4 Wochen bis 4 Monate nach der Radiotherapie auf und können sich verschiedenartig äußern. Es kann zum „Somnolenz-Syndrom“ mit Hypersomnie, Benommenheit, Nervosität, Kopfschmerzen und Fieber, zu einer vorübergehenden oder persistierenden Leukoenzephalopathie mit kognitiver Dysfunktion, zu einer Hirnstamm-Enzephalopathie oder zu einer Störung der Hirnnerven mit Anosmie, Geschmacksstörungen oder Hörverlust kommen [Keime-Guibert 1998].

Die Spätkomplikationen treten 4 Monate bis viele Jahre nach der Bestrahlung auf. Vorwiegend werden Radionekrosen sowie kognitive Störungen und Leukoenzephalopathie beobachtet [Gutin 1991]. Des Weiteren kann es zu neuropsychologischen Störungen wie Aufmerksamkeitsdefiziten oder Gedächtnisstörungen oder zu radiogenen Tumoren wie Meningeomen, Sarkomen und seltener zu Gliomen und Schwannomen kommen.

2.5.4 Zerebrovaskuläre Insulte

Nach SZT kann es im Rahmen der Thrombozytopenie zu intrazerebralen Blutungen kommen. Andere Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen, sind vorbestehende anatomische Gefäßveränderungen, Gerinnungsstörungen, die Medikation, die Grunderkrankung, das Alter des Patienten, eine bestehende GvHD und Infektionen [Nevo et al. 2001]. Intrazerebrale Blutungen sind häufig Ereignisse mit letalem Ausgang. In einer Autopsie-Studie mit 180 Patienten, von denen 58 eine Blutung hatten, stellte diese bei 16 (8,8%) die direkte Todesursache dar [Bleggi-Torres et al. 2002]. In dieser Studie war die Prävalenz mit 32,2% ähnlich der Autopsie-Studie von Mohrmann et al. (27%), aber deutlich höher als in den meisten retrospektiven klinischen Studien, die zerebrale Blutungen mit einer Häufigkeit von 0,8% bis 2,8% angaben [Mohrmann et al. 1990, Pomeranz et al. 1994, Antonini et al. 1998, Nevo et al. 1998, Bleggi-Torres et al. 2002]. Die enorme Schwankungsbreite erklärt sich unter anderem durch die Erfassung selbst kleinster Blutungsareale in Autopsiestudien, die asymptomatisch bleiben können und deshalb in den klinischen Studien nicht diagnostiziert werden.

Ischämische Infarkte sind seltene Komplikationen nach SZT. Die häufigste Ursache von zerebralen Ischämien ist die Endokarditis mit nachfolgenden Thrombembolien [Gallardo et al. 1996].

2.6 Magnetresonanztomographie

Die Kernspin- oder Magnetresonanztomographie (MRT) dient in der Medizin der bildgebenden Diagnostik und ist aufgrund des hohen Weichteilkontrastes die Methode der

Wahl für viele in vivo Untersuchungen. Im Gegensatz zu anderen Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Positronenemissionstomographie (PET) wird bei der MRT keine ionisierende Strahlung eingesetzt, sondern das Phänomen der magnetischen Kernresonanz ausgenutzt.

Tab. 4: Relaxationskonstanten ausgewählter Gewebearten bei 1,5 Tesla

Gewebe	T2 (ms)	T1 (ms)
Fett	84 ± 36	260 ± 70
Liquor	160	2400
Meningen	80	400
Weißer Hirnschicht	92 ± 22	790 ± 130
Graue Hirnschicht	101 ± 13	920 ± 160

2.6.1 Sequenzen der MRT

Eine MRT-Untersuchung beinhaltet üblicherweise mindestens eine T1- und eine T2-gewichtete Serie, wobei die T2-Serie in einer Schichtebene senkrecht zu den T1-gewichteten Schichten angefertigt werden kann [Lackner et al. 1998].

2.6.1.1 T1-Wichtung

Der Bildkontrast durch T1-Wichtung beschreibt die unterschiedlich schnelle Rückkehr der Spins in ihre Ausgangslage, d.h. die Wiederherstellung der longitudinalen Magnetisierung und Abschaltung des Anregungsimpulses. T1-gewichtete Bilder werden dadurch erzeugt, dass durch die Wahl einer kurzen Repetitionszeit die Anregungsimpulse so schnell aufeinander folgen, dass die langsamer relaxierenden Spins noch nicht wieder in die Ausgangslage zurückgekehrt sind und daher nicht zur weiteren Signalgebung beitragen können. Das entsprechende Gewebe ist daher dunkel. Gewebsanteile mit kurzer T1-Zeit, das bedeutet schnell relaxierende Spins, stellen sich dagegen mit einem hohen Signal dar und erscheinen im Bild hyperintens. Die T1-Zeit ist in einer Flüssigkeit kürzer als in einem Festkörper. Die magnetische Umverteilung tritt in Flüssigkeiten wegen der großen Beweglichkeit der Moleküle und der deshalb schnelleren Übertragung der Wärmeenergie schneller ein. Sehr reine Flüssigkeiten haben jedoch ein längeres T1 als „unreine“ Flüssigkeiten wie Salzlösungen. Der Wert von T1 liegt bei biologischen Geweben zwischen 50 Millisekunden und einigen wenigen Sekunden. Der Kontrast nimmt zu, je kürzer die Repetitionszeit ist. Um eine möglichst reine T1-gewichtete Darstellung zu erzielen, muss der Beitrag der T2-

Relaxation zum Kontrast gering gehalten werden, indem bei kurzer Repetitionszeit auch die Echozeit sehr kurz gewählt wird [Schild et al. 1990].

2.6.1.2 T2-Wichtung

Der Bildkontrast durch T2-Wichtung beschreibt den unterschiedlich schnellen Verlust der transversalen Magnetisierung. Nach der Anregung der Spins durch einen 90° -Puls dephasieren die Spins. Dies ergibt sich als Effekt der T2-Relaxation der einzelnen Gewebe und durch die Tatsache, dass aufgrund der verschiedenen Gradienten, die zur Ortsdefinition geschaltet werden, die lokalen Magnetfelder und damit die Larmorfrequenzen nicht im ganzen Bildfeld gleich sind. Nach einem Zeitintervall, das der halben Echozeit entspricht, wird bei Spin-Echo-Sequenzen ein 180° -Puls eingestrahlt, der die Lage der Spins in der XY-Ebene invertiert, ihre Drehrichtung aber nicht ändert. Nach einer weiteren halben Echozeit sind die Spins, die wegen der unterschiedlichen Larmorfrequenzen auseinander gelaufen sind, wieder aufeinander zugelaufen, rephasiert, und erzeugen das Echosignal, das in der Empfangsspule aufgenommen und dessen Intensität als Bildinformation verwendet wird. Gewebe mit einer langen T2-Zeit sind auch bei der Wahl einer langen Echozeit noch hell, während das Signal von Gewebe mit kurzer T2-Zeit schon zerfallen ist, so dass diese Gewebe dunkel erscheinen. Die T2-Zeit ist in Festkörpern sehr kurz, da Festkörper festgebundene Moleküle haben, die örtliche Feldabweichungen aufrechterhalten, so dass es zu einem schnellen Verlust an Kohärenz kommt. Die Quermagnetisierung wird in Flüssigkeiten für eine längere Zeit aufrechterhalten. Im biologischen Gewebe reichen die T2-Werte von ca. 40 Millisekunden bis zu ungefähr einer Sekunde. Die unterschiedliche Geschwindigkeit der transversalen Relaxation wirkt sich umso stärker aus, je länger die Echozeit gewählt wird. Um eine reine T2-Darstellung zu erhalten, muss der Einfluss der T1-Relaxation minimiert werden. Dementsprechend müssen zusätzlich zu einer langen Echozeit lange Repetitionszeiten gewählt werden [Brix et al. 1997]

2.6.1.3 Turbo-Spin-Echo (TSE)

Im Prinzip können nach einem Anregungsimpuls auch mehrere aufeinander folgende Echos ausgelesen werden, indem die Magnetisierung durch weitere 180° -Pulse nach jedem Echo erneut refokussiert werden. Man erhält dann entweder Serien von Bildern mit zunehmender Echozeit und damit zunehmender T2-Wichtung oder man schaltet vor jedem Echo neue Phasenkodiergradienten, so dass innerhalb einer Repetitionszeit mehrere Bildzeilen des

Ortsfrequenzraums ausgelesen werden können. Hierdurch wird die Zahl der notwendigen Puls-Anregungen vermindert und Messzeit gespart.

2.6.1.4 FLAIR-Sequenz

Die FLAIR-Sequenz („fluid attenuated inversion recovery“) ist eine Modifikation der TSE-Technik, die durch den Einsatz eines 180-Grad-Inversionspulses, der der TSE-Messung vorangestellt ist, gekennzeichnet ist. Durch die lange Inversionszeit von ca. 2000 – 22200 ms kommt es zur Auslöschung des Signals des Liquors. Veränderungen im Marklagerbereich und Tumoren lassen sich mit dieser Sequenz besonders gut darstellen [Trümmeler 1996, Grodd und Voigt 1997].

3 Zielstellung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die MRT des Schädels von Kindern und Jugendlichen ausgewertet, die in der Folgezeit eine SZT erhielten. Ebenfalls analysiert wurden MRT-Untersuchungen nach erfolgreicher SZT, um eventuelle Folgen, die auf die Transplantation zurückzuführen sein können, nachzuweisen.

Die Untersuchungen orientierten sich an folgenden Fragestellungen:

1. Gibt es vor der geplanten Blutstammzelltransplantation Anomalien im ZNS (Atrophie, AVM, Blutungsareale, Infektionsherde)? Sind diese therapierelevant? Kann durch eine eventuelle Behandlung dieser Befunde vor der Transplantation die Überlebenschance erhöht werden bzw. können dadurch Komplikationen im Anschluss an die SZT vermieden werden?
2. Gibt es nach der SZT Veränderungen im MRT-Befund, die auf die Transplantation und die damit im Zusammenhang stehenden Vorbehandlungen zurückzuführen sein könnten und wenn ja welche?
3. Gibt es Veränderungen, die besonders häufig auftreten und lassen sich Gründe dafür finden?
4. Sind in der MRT die Nasennebenhöhlen so gut beurteilbar, dass man eine Aussage über eine eventuelle Sinusitis treffen kann, so dass den Patienten eine zusätzliche Röntgenuntersuchung der NNH erspart werden kann?
5. Ist es sinnvoll, vor und nach jeder Blutstammzelltransplantation ein MRT des Schädels durchzuführen unter Beachtung der entsprechenden Konsequenzen von gefundenen Pathologien und finanziellem Aufwand?

4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten

Insgesamt wurden in die Studie 119 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 1994 bis 2002 an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena eine Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantation erhielten. Im Rahmen dieser Therapie führten wir bei den Patienten eine MRT des Schädels vor und/oder nach der Transplantation durch. Patienten, die älter als 18 Jahre waren, wurden in der Kinderklinik transplantiert und in die Studie integriert, wenn die Erstdiagnose im Kindesalter gestellt wurde und die gesamte Behandlung und Nachsorge durch die Kinderklinik erfolgte. Ausschlusskriterium waren ZNS-Tumoren. Es resultierte eine Bildung von 3 Gruppen.

4.1.1 MRT-Untersuchung vor SZT (Gruppe 1)

Von insgesamt 116 Patienten gab es eine MRT-Untersuchung vor der SZT. Dabei handelte es sich um 52 Mädchen und 64 Jungen (vgl. Tab. 5). 51 dieser Patienten (44,0%) hatten eine Kontroll-Untersuchung nach der SZT. Bei diesen Patienten erfolgte ein Vergleich der Befunde (vgl. 4.1.2 und 5.2). Von 49 dieser Patienten (42,2%) existierte keine Kontroll-MRT, da sie im Rahmen der Grunderkrankung bzw. durch Komplikationen der Transplantation vor der Durchführung verstarben. 16 der 116 Patienten waren entweder nicht mehr in der Betreuung der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Jena oder lehnten die Untersuchung ab.

Tab. 5: Patientencharakteristik – MRT vor der Transplantation

	n	%
Gesamtzahl der Patienten	116	100
Alter der Patienten (in Jahren) bei Diagnose: Median (Minimum – Maximum)	9,5 (0,6-17,7)	
Alter der Patienten (in Jahren) bei SZT: Median (Minimum – Maximum)	12,6 (1,1-21,4)	
Geschlecht		
- weiblich	52	44,8
- männlich	64	55,2
Material zur Transplantation		
- periphere Stammzellen	67	57,8
- Knochenmark	49	42,2
Art der Transplantation		
- autolog	41	35,3
- allogene	(75)	(64,7)
o Familienspender	32	27,6
o Fremdspender	43	37,1
Grunderkrankung		
- Akute lymphatische Leukämie	30	25,9
- Akute myeloische Leukämie	28	24,1
- Chronische myeloische Leukämie	9	7,8
- Ewing-Sarkom	3	2,6
- Myelodysplastisches Syndrom	10	8,6
- Neuroblastom	7	6,0
- Non-Hodgkin-Lymphom	5	4,3
- Primitiver neuroektodermaler Tumor	5	4,3
- Hodgkin-Lymphom	4	3,4
- Rhabdomyosarkom	3	2,6
- Wilms-Tumor	3	2,6
- Schwere aplastische Anämie	3	2,6
- Juvenile chronische Arthritis	3	2,6
- Sonstige (granulozytäres Sarkom, myogenes Sarkom, Klarzellsarkom)	3	2,6
Bestrahlung des ZNS in der primären Therapie der Grunderkrankung	33	28,5
- 4,5 Gy	1	0,9
- 12 Gy	16	13,8
- 18 Gy	13	11,2
- 24 Gy	2	1,7
- 30 Gy	1	0,9
Mortalität		
- innerhalb des ersten Jahres	61	52,6
- nach über einem Jahr	11	9,5

4.1.2 MRT-Untersuchung vor und nach SZT (Gruppe 2)

51 Patienten, die eine SZT erhielten, bekamen im Rahmen der Transplantation eine MRT-Untersuchung des Schädels vor und nach der Transplantation. Das Erkrankungsspektrum umfasste bei dieser Patientengruppe maligne Erkrankungen, Immunmangelerkrankungen und die juvenile chronische Arthritis (vgl. Tab. 6). 25 Kinder und Jugendliche hatten eine Leukämie (12 Akute lymphatische Leukämie – ALL, 10 Akute myeloische Leukämie – AML, 3 Chronisch myeloische Leukämie – CML). Dies entspricht 49% der Patienten.

Nach entsprechender Konditionierung erhielten 17 (33,3%) Erkrankte eine autologe Transplantation und 34 eine allogene Transplantation. Spender bei den allogenen Transplantierten waren in 12 Fällen Familienmitglieder und in 22 Fällen Fremdspender. Als Transplantatmaterial wurden entweder Stammzellen oder Knochenmark verwendet. Von den 17 autolog Transplantierten erhielten 4 Knochenmark und 13 Stammzellen, von den allogenen Transplantierten bekamen 14 Knochenmark und 20 Stammzellen transplantiert.

Die Konditionierungstherapie umfasste je nach Grunderkrankung und Ausmaß verschiedene Medikamente sowie Bestrahlung (vgl. Tab. 7).

Von den 17 autolog Transplantierten erhielten 4 Kinder im Rahmen einer Studie eine GvHD-Prophylaxe mit CSA zur Erzielung einer GvL-Reaktion. 26 der allogenen transplantierten Kinder erhielten zur GvHD-Prophylaxe CSA allein oder in Kombination mit Prednisolon und/oder MTX.

Tab. 6: Patientencharakteristik – MRT vor und nach der Transplantation

	n	%
Gesamtzahl der Patienten	51	100
Alter der Patienten (in Jahren) bei Diagnose: Median (Minimum – Maximum)	9,4 (0,6-17,2)	
Alter der Patienten (in Jahren) bei SZT: Median (Minimum – Maximum)	12,7 (2,1-21,4)	
Geschlecht		
- weiblich	23	45,1
- männlich	28	54,9
Material zur Transplantation		
- periphere Stammzellen	33	64,7
- Knochenmark	18	35,3
Art der Transplantation		
- autolog	17	33,3
- allogene	(34)	(66,7)
o Familienspender	12	23,5
o Fremdspender	22	43,1
Grunderkrankung		
- Akute lymphatische Leukämie	12	23,5
- Akute myeloische Leukämie	10	19,6
- Chronische myeloische Leukämie	3	5,9
- Common-Variable-Immunodeficiency	1	2,0
- Ewing-Sarkom	1	2,0
- Myelodysplastisches Syndrom	7	13,7
- Neuroblastom	3	5,9
- Non-Hodgkin-Lymphom	2	3,9
- Primitiver neuroektodermaler Tumor	3	5,9
- Hodgkin-Lymphom	1	2,0
- Rhabdomyosarkom	1	2,0
- Wilms-Tumor	1	2,0
- Schwere aplastische Anämie	3	5,9
- Juvenile chronische Arthritis	3	5,9
Bestrahlung des ZNS in der primären Therapie der Grunderkrankung	13	25,5
- 4,5 Gy	1	2,0
- 12 Gy	4	7,8
- 18 Gy	6	11,8
- 24 Gy	2	3,9
Mortalität		
- innerhalb des ersten Jahres	17	33,3
- nach über einem Jahr	3	5,9

Tab. 7: Art der Konditionierung

FTBI und Hochdosis-Chemotherapie	Anzahl der Patienten	Bestrahlungsdosis
FTBI, Etoposid	3 3 mit ZNS-Aufsättigung	6 x 2,0 Gy 6 x 2,0 Gy + 3 x 2,0 Gy
FTBI, Etoposid, ATG	4 1 mit ZNS-Aufsättigung	3: 6 x 2,0 Gy; 1: 3 x 2,0 Gy 6 x 2,0 Gy + 3 x 2,0 Gy
FTBI, Etoposid, Thiotepa, ATG	2	6 x 2,0 Gy
FTBI, Etoposid, Melphalan	2	8 x 1,5 Gy
FTBI, Cyclophosphamid	1	6 x 2,0 Gy
FTBI, Cyclophosphamid, ATG	4 1 mit ZNS-Aufsättigung	1: 3 x 2,0 Gy, 3: 2 x 2,0 Gy, 6 x 2,0 Gy + 3 x 2,0 Gy
Hochdosis-Chemotherapie* (ohne FTBI)	Anzahl der Patienten	
Cyclophosphamid	23	
Busulfan	18	
Melphalan	14	
Etoposid	7	
Thiotepa	7	
Carboplatin	6	
Fludarabin	4	
BCNU	1	
Cytosinarabinosid	1	
Immuntherapie*	Anzahl der Patienten	
ATG	16	
OKT 3	3	

* In Kombination

4.1.3 MRT-Untersuchung nach SZT (Gruppe 3)

3 Kinder (2 Mädchen und 1 Junge) hatten nur nach der Transplantation eine MRT erhalten. Vor der Transplantation fand keine bildgebende Diagnostik des Schädels statt. 1 Mädchen hatte eine AML, die beiden anderen Kinder eine ALL. Bei Diagnosestellung waren die Kinder 3,6 Jahre, 13,2 Jahre und 15,6 Jahre alt. Die Transplantation fand dann im Alter von 5,9, 14,4 und 15,9 Jahren statt (vgl. Tab. 8).

Tab. 8: Patientencharakteristik – MRT nach der Transplantation

	n	%
Gesamtzahl der Patienten	3	100
Alter der Patienten (in Jahren) bei Diagnose: Median (Minimum – Maximum)	13,2 (3,6-15,6)	
Alter der Patienten (in Jahren) bei SZT: Median (Minimum – Maximum)	14,4 (5,9-15,9)	
Geschlecht		
- weiblich	2	66,7
- männlich	1	33,3
Material zur Transplantation		
- periphere Stammzellen	1	33,3
- Knochenmark	2	66,7
Art der Transplantation		
- autolog	1	33,3
- allogene	2	66,7
Grunderkrankung		
- Akute lymphatische Leukämie	2	66,7
- Akute myeloische Leukämie	1	33,3
Mortalität		
- innerhalb des ersten Jahres	2	66,7

4.2 MRT

Die Messungen wurden an einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt. Dabei handelte es sich um einen 1,5 Tesla Gyroscan ACS II Tomographen der Firma Philips.

Die Standard-Sequenzen, die bei allen Patienten angewendet wurden, waren: T1w SE axial (TR 600ms, TE 16ms) und T2w TSE coronar (TR 4974ms, TE 120ms). Zusätzlich wurden bei abnormen Befunden folgende Sequenzen angewendet: PD/T2w SE, FLAIR, T1w SE nach Kontrastmittelapplikation (0,1mmol/kg KG Gd-DTPA) und MR-Angiographie.

Die MRT-Untersuchung wurde bei allen Patienten in Rückenlage durchgeführt. Bei den jüngeren Kindern war eine Narkose bzw. eine Sedierung erforderlich.

Der mediane Zeitraum zwischen der Durchführung der MRT-Untersuchung vor der Transplantation und der Transplantation lag bei 31 Tagen. Im medianen Zeitraum von 135 Tagen nach der Transplantation wurde die Kontrolluntersuchung der Schädel-MRT durchgeführt.

Die MRT-Untersuchungen wurden im Beisein eines Facharztes für Diagnostische Radiologie hinsichtlich folgender klinischer Fragestellungen begutachtet:

- Infektionen
- Zerebrovaskuläre Ereignisse
- Zerebrale Atrophie
- Sinusitis
- Demyelinisierungsherde / Leukomalazie
- Veränderungen des Ventrikelsystems
- Flüssigkeitsansammlungen / Ödeme
- Veränderungen im Temporallappenbereich
- Tumoren / Zysten
- Andere Anomalien.

Im Anschluss wurden Messungen zur Objektivierung der Atrophiebestimmung durchgeführt. Als Grundlage zur Bestimmung der Atrophie bei der MRT diente die Bestimmung von Meese et al., der bei 160 gesunden Personen die Weite der Liquorräume anhand von Computertomographie-Bildern bestimmte [Meese et al. 1980]. Die bei ihm bestimmten Normalwerte wurden auch in dieser Studie als Normalwerte angenommen.

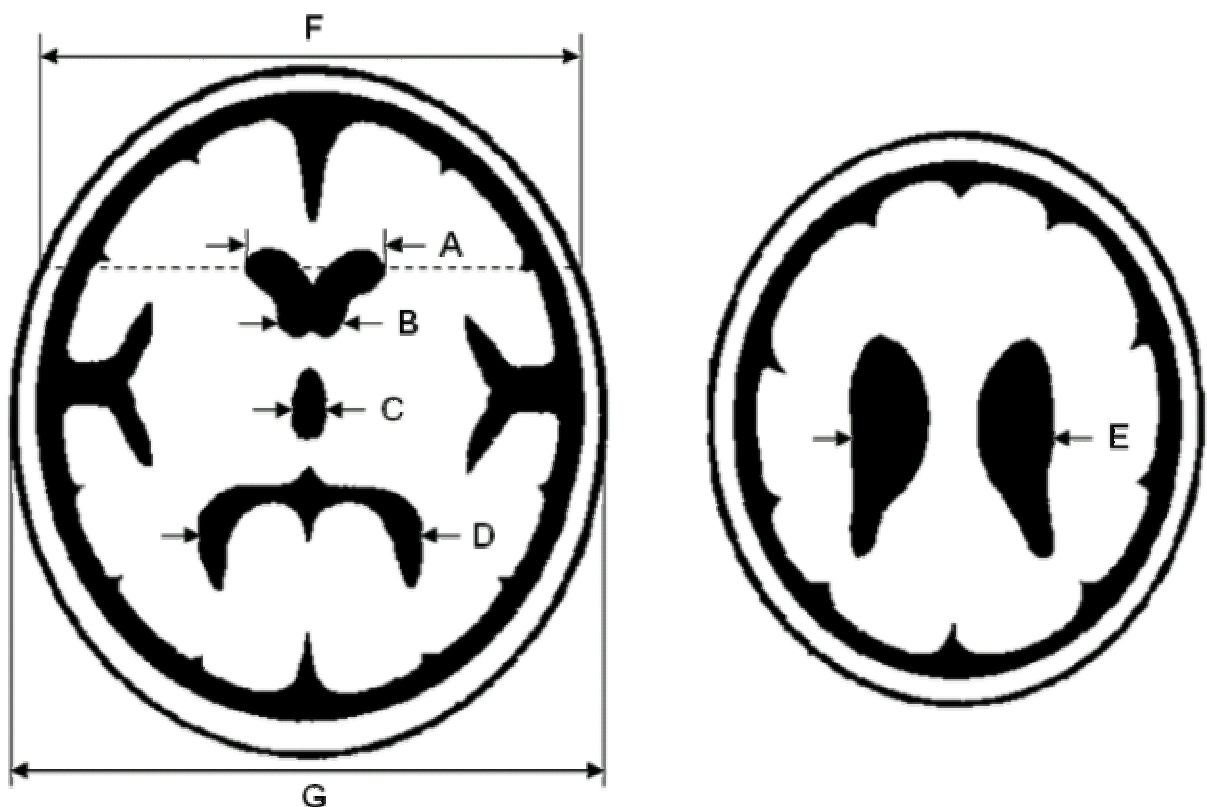


Abb. 1: Messpunkte zur Atrophiebestimmung (modifiziert nach Meese et al. 1980)

1. Gemessen wurden folgende Parameter (vgl. Abb. 1):
 - A: Größter Abstand zwischen den Vorderhörnern der Seitenventrikel
 - B: Abstand zwischen den Nuclei caudati
 - C: Weite des 3. Ventrikels
 - D: Größter Abstand zwischen den Hinterhörnern der Seitenventrikel
 - E: Größter Abstand zwischen den Seitenventrikeln
 - F: Größter äußerer Abstand der Schädelkalotte auf Höhe der Vorderhörner der Seitenventrikel
 - G: Größter äußerer Abstand der Schädelkalotte in Höhe der Inselzisternen
2. Bestimmte Werte:
 - D/A: Ventrikel – Index
 - G/E: Cella Media – Index
 - A+B: Huckman – Nummer
 - F/A: Frontalhornindex

Tab. 9: Normalwerte für Atrophie-Indices [Meese et al. 1980]

	Normwerte (Alter ≥ 2 Jahre)
3. Ventrikel	≤ 7 mm
Huckman Nummer	≤ 45 mm
Cella Media-Index	$\geq 4,0$
Ventrikel-Index	$\geq 1,6$
Frontalhorn-Index	$\geq 3,7$

4.3 Datenerfassung

Patientendaten, klinische Befunde und Therapieschemata wurden den Patientenakten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der FSU Jena entnommen. Es wurden folgende Informationen dokumentiert: Name, Geschlecht und Geburtstag der Patienten, Diagnose, Datum der Erstdiagnose, Vortherapie, Konditionierungstherapie (Medikamente, Bestrahlung), Therapie zur GvHD-Prophylaxe, Datum der Transplantation, Art und Material der Transplantation, Auftreten und Grad der GvHD, Zeitpunkte der MR-Tomographien, Datum des Exitus und Todesursache. Die Befunde der MR-Tomogramme wurden durch die persönliche Auswertung in Zusammenarbeit mit einem Facharzt für Diagnostische Radiologie erhoben.

4.4 Auswertung

Die gewonnenen Daten und Befunde wurden verschlüsselt und zur statistischen Auswertung in das Computer-Programm SPSS 11.5 für Windows[®] (SPSS Incorporation Int.) übertragen.

4.4.1 Häufigkeitstabellen

Mit Hilfe von Häufigkeitstabellen wurden die Anzahl von Ereignissen mit dem Minimum, dem Maximum und dem Median ermittelt. Außerdem wurde der prozentuale Anteil bestimmt.

4.4.2 Kreuztabellen

Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf Befunde, welche sowohl vor als auch nach der Transplantation erhoben wurden, untersucht. Der McNemar-Test diente zur Signifikanz-Prüfung der einzelnen Faktoren. Er stellt einen nichtparametrischen Test für zwei verbundene dichotome Variable dar. Unter Verwendung der Chi-Quadrat-Verteilung wurde dabei überprüft, ob Änderungen bei den Antworten vorlagen. Somit eignete sich dieser Test für das Erkennen von Änderungen bei Antworten, welche durch experimentelle Einflussnahme in so genannten „Vorher-und-Nachher-Designs“ entstanden sind.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten, die eine MRT vor Transplantation bekamen

5.1.1 Atrophie

Bei 68 von 116 Patienten (58,6%) war bereits vor der SZT subjektiv eine Atrophie des ZNS in der MRT sichtbar. 25 Kinder hatten eine kortikale Atrophie, 42 eine kortikale und subkortikale Atrophie und ein Patient eine kortikale und zerebelläre Atrophie.

5.1.2 Infektionen

1 Patient von 116 (0,9%) hatte bereits vor der SZT eine Infektion. Der Junge, bei dem im Alter von 2 Jahren eine ALL diagnostiziert wurde und der nach dem 2. Rezidiv mit 9 Jahren eine allogene SZT erhielt, wies 1 Monat vor der Transplantation einen Aspergillomherd im MRT auf. Klinisch, insbesondere neurologisch, war der Patient unauffällig. Es handelte sich demnach um einen Zufallsbefund. Nach erfolgreicher operativer und medikamentöser Therapie der Aspergillose wurde die SZT zunächst ohne akute Komplikationen aussichtsreich durchgeführt. In der Kontroll-MRT sah man lediglich Hämosiderin im Operationsgebiet. Der Aspergillomherd war nicht mehr nachweisbar. 13 Monate später verstarb der Patient an einem Rezidiv der Grunderkrankung.

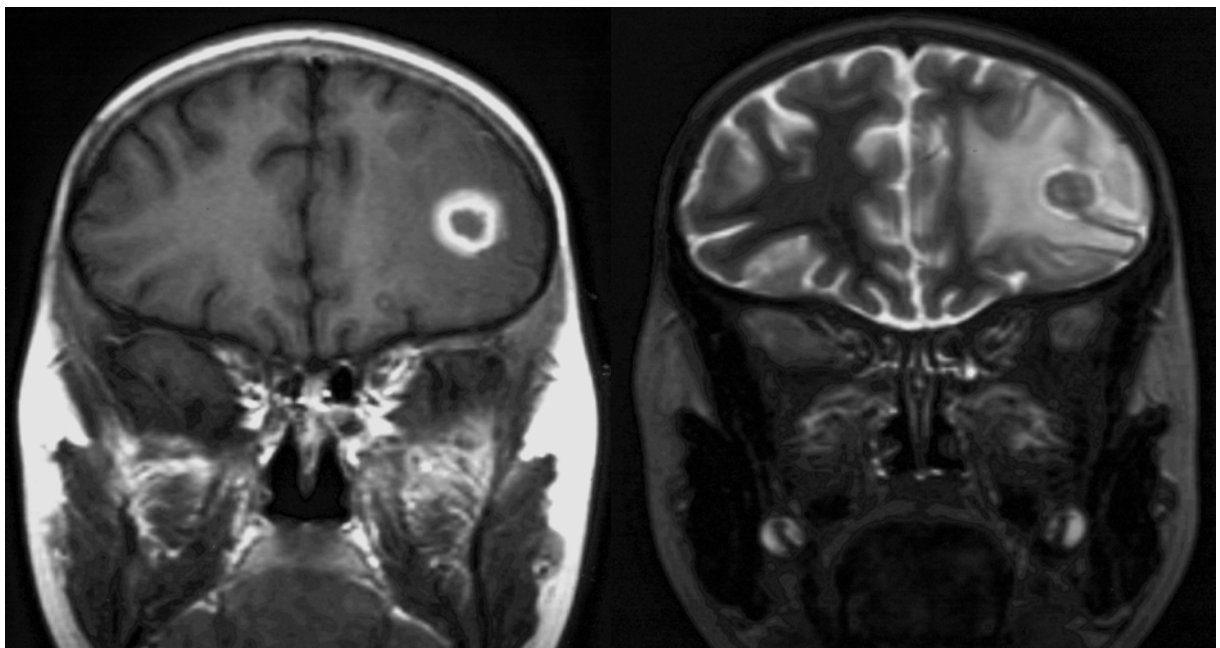


Abb. 2: Aspergillom: links T1 nach KM-Gabe, typisches Ringenhancement; rechts T2 tse coronar, erhebliches perifokales Ödem

5.1.3 Zerebrovaskuläre Ereignisse

5 von 116 Patienten (4,3%) hatten auffällige zerebrovaskuläre Befunde in der MRT vor der SZT.

Ein zum Zeitpunkt der autologen KMT 14-jähriger Knabe mit einer AML (Diagnose mit 10 Jahren) hatte 55 Tage vor der Transplantation eine Blutung mehrzeitig occipital rechts von ca. 2 cm Größe im Durchmesser. Die MRT wurde routinemäßig als Voruntersuchung zur SZT durchgeführt. Klinisch war der Patient mit Ausnahme einer geringgradigen Feinmotorikstörung rechts unauffällig. In einer Kontrolluntersuchung 3 Wochen später zeigte sich eine Progredienz des Blutungsareals. Die Größe betrug jetzt 3,5 x 2,7 x 2,7 cm und es wurde die Indikation zur Operation gestellt. In der Histologie zeigte sich, dass es sich um eine arteriovenöse Malformation handelte. In der MRT nach der Knochenmarktransplantation fand man einen zystischen Defekt im alten Blutungsareal mit umgebendem Hämosiderinsaum.

Bei einer 17-jährigen Patientin mit AML fand sich ein Hämosiderinsaum um ein altes Blutungsareal. Der Zeitpunkt der eigentlichen Blutung ließ sich nicht eruieren.

2 Kinder hatten je eine venöse Anomalie – 1 Knabe mit AML im Tentoriumbereich und 1 Mädchen mit einem PNET parieto-occipital links (Abb. 3). 1 an AML erkrankter Knabe hatte eine AV-Malformation mit einer älteren Einblutung.

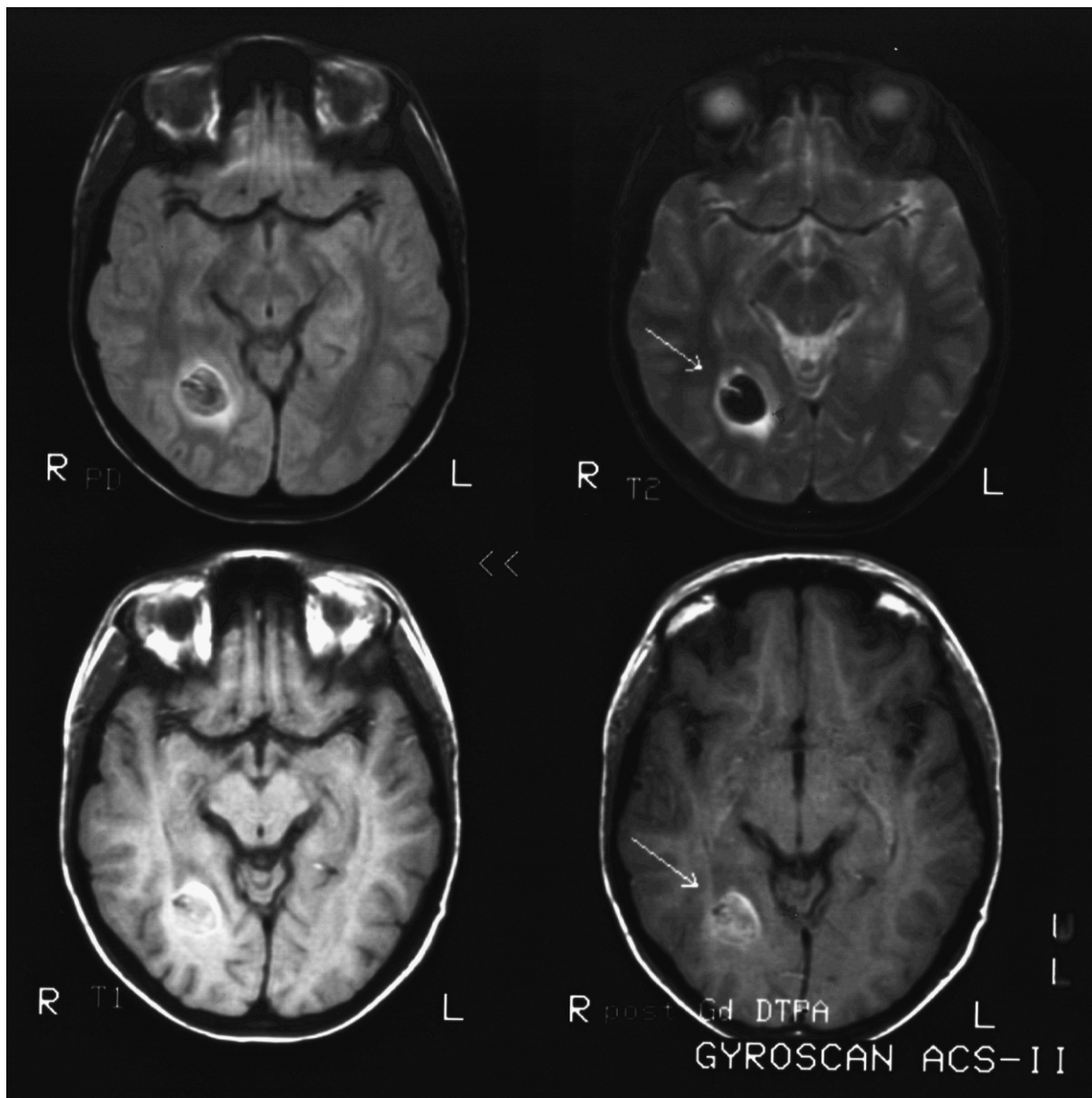


Abb. 3: Arteriovenöse Malformation: oben links Protonenbild, oben rechts T2; unten links T1 nativ, unten rechts T1 mit KM

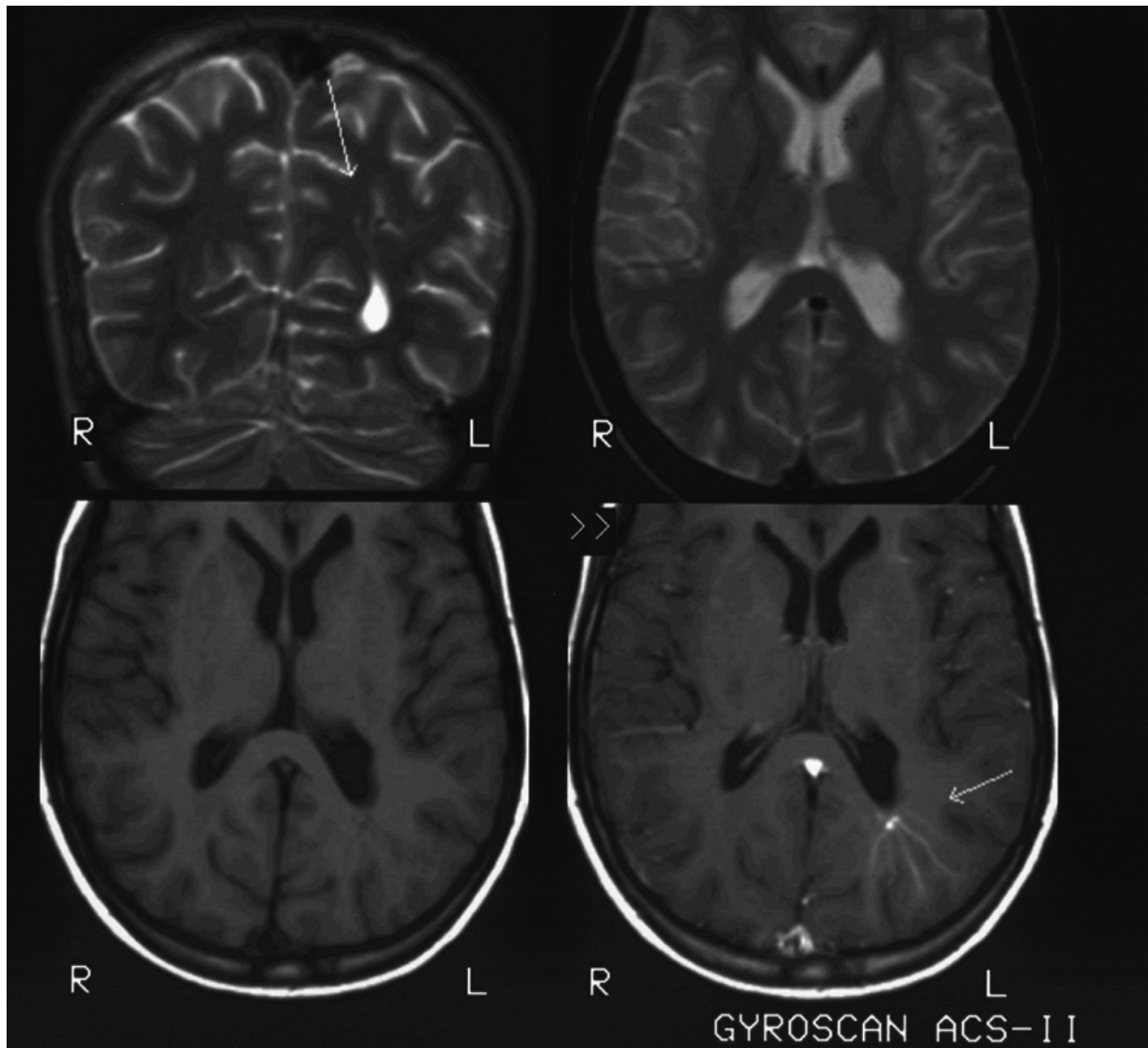


Abb. 4: Developmental venous anomaly: oben links T2 coronar, oben rechts T2 transversal; unten links T1 nativ, unten rechts T1 mit KM

5.1.4 Affektionen der Nasennebenhöhlen

42 Patienten (36,2%) hatten vor der Transplantation eine Schleimhautschwellung im Bereich der NNH im Sinne einer Sinusitis. 19 Kinder hatten nur eine Sinusitis maxillaris, 3 eine Sinusitis sphenoidalis und 3 eine Pansinusitis beidseits. 1 Kind hatte eine Pansinusitis links und außerdem eine Sinusitis maxillaris und ethmoidalis rechts. 4 Patienten hatten eine Sinusitis maxillaris et ethmoidalis, 7 eine Sinusitis maxillaris et sphenoidalis und 1 Patient eine Sinusitis maxillaris et ethmoidalis et sphenoidalis. 4 Patienten hatten eine Schleimhautschwellung im Bereich der Conchae nasales.

Bei 3 Kindern zeigte sich eine Schleimhautretentionszyste.

5.1.5 Flüssigkeit

Bei 21 Patienten (18,1%) konnte man Flüssigkeitsansammlungen in der MRT sehen. 17 Patienten hatten Flüssigkeit im Bereich des Mastoids, 2 im Sinus maxillaris, 1 Patient im Sinus frontalis und 1 Patient hatte einen Paukenhöhlenerguss.

5.1.6 Zysten

14 Patienten (12,1%) hatten vor der Transplantation zystische Veränderungen. 8 Patienten hatten eine Pinealiszyste, 2 Jungen eine Pinealis- und eine Arachnoidalzyste und 1 Junge eine Arachnoidalzyste. 1 Knabe hatte einen zystischen Defekt rechts parietal mit umgebendem Hämosiderinsaum, 1 Mädchen hatte einen zystischen Defekt links temporal und bei einem Jungen zeigte sich eine Zyste in der Hippocampusformation.

5.1.7 Lipome

12 Patienten (10,3%) hatten ein Falxlipom.

5.1.8 Demyelinisierungen

Bei 16 Kindern (13,8%) fand man in der MRT vor Transplantation Demyelinisierungsareale unterschiedlicher Lokalisation (vgl. Tab. 10).

Tab. 10: Verteilung der magnetresonanztomographisch beobachteten Demyelinisierungsareale

Pat.-Nr	Marklager	peri-ventrikulär	Pons	Hirnstamm	Stamm-ganglien
1	x				
2	x				
3	x				
4		x			
5		x			
6	x	x			
7					x
8					x
9			x	x	
10			x	x	
11					x
12		x			
13		x			
14		x			
15		x			
16	x				

5.1.9 Veränderungen des Ventrikelsystems

12 von 116 Patienten (10,3%) hatten Veränderungen im Bereich des Ventrikelsystems. Bei 7 Patienten sah man in der MRT ein asymmetrisches Ventrikelsystem und bei 5 Patienten wirkte das Ventrikelsystem betont plump.

5.1.10 Veränderungen im Temporallappenbereich

2 Kinder hatten eine Temporallappenatrophie und 2 eine Temporallappenasymmetrie.

5.1.11 Weitere Befunde

12 Patienten wiesen weitere Auffälligkeiten als die bisher aufgeführten in der MRT auf. Diese sind in Tab. 11 zusammengefasst.

Tab. 11: Weitere Befunde der Gruppe 1

Befund	Anzahl der Patienten
Asymmetrie Lobus occipitalis	3
Ommaya-Reservoir	2
Nasenseptumdeviation	2
Befall der Schädelkallotte bei NHL	1
Verzögerte Myelinisierung	1
Hypophysenvergrößerung	1
Atherom	1
Asymmetrie des Schädels	1

5.2 Vergleich MRT-Befunde vor und nach der SZT

5.2.1 Atrophie

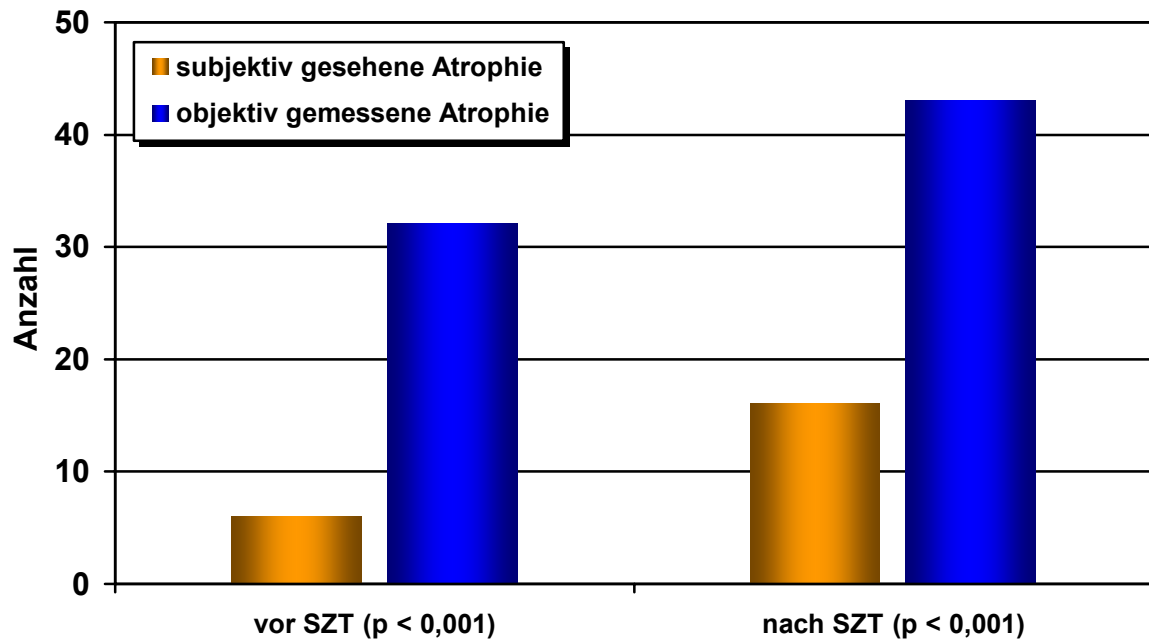
Atrophiebestimmung:

Die Anzahl der subjektiv gesehenen ZNS-Atrophien zu den objektiv gemessenen ZNS-Atrophien zeigt einen signifikanten Unterschied. Dies trifft sowohl für die Befunde vor der Transplantation ($p < 0,001$) als auch für die Befunde nach der Transplantation ($p < 0,001$) zu (vgl. Abb. 5).

Da die gemessenen Atrophie-Indices die objektiveren Werte darstellen, wurden alle weiteren Bestimmungen in Bezug zu den gemessenen Atrophie-Werten durchgeführt.

Tab. 12: Vergleich: subjektiv und objektiv bestimmte Atrophie

n=51	subjektiv gesehene Atrophie		objektiv gemessene Atrophie	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
vor der SZT	6	11,8	32	62,7
nach der SZT	16	31,4	43	84,3

**Abb. 5:** subjektiv gesehene Atrophie versus objektiv gemessene Atrophie

Eine Atrophie des ZNS war nach der Transplantation signifikant häufiger ($p=0,001$) als vor der Transplantation. Bei den Patienten, die vor der SZT eine Atrophie hatten ($n=32$), bestand diese bei 21 Patienten unverändert fort. Bei 11 Kindern hatte sie zugenommen. Dazu kamen 11 Patienten, die erst im Anschluss an die Transplantation eine Atrophie entwickelt hatten. Insgesamt zeigten 43 Patienten (84,3%) entsprechend der CT-Kriterien von Meese et al. eine Atrophie nach der Transplantation.

Faktoren, die scheinbar einen Einfluss auf die Entwicklung einer Atrophie hatten, waren: das Geschlecht, die Art der Transplantation, das Material zur Transplantation, die GvHD-Prophylaxe mit CSA und MTX, die Gabe von Antithymozytenglobulin, die Gabe von Cyclophosphamid, die Zeitdauer zwischen der Diagnosestellung und der Durchführung der Transplantation und die Zeitdauer zwischen der Transplantation und der Kontrolluntersuchung der Schädel-MRT. Keine Signifikanz zeigte sich bei der Konditionierung mit Busulfan, Carboplatin, Etoposid, Fludarabin, Melphalan, Thiotepa sowie den nur in Einzelfällen gegebenen BCNU, Cytosinarabinosid und OKT 3. Auch die

fraktionierte Ganzkörperbestrahlung ergab bei unseren Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Atrophie vor und nach der SZT.

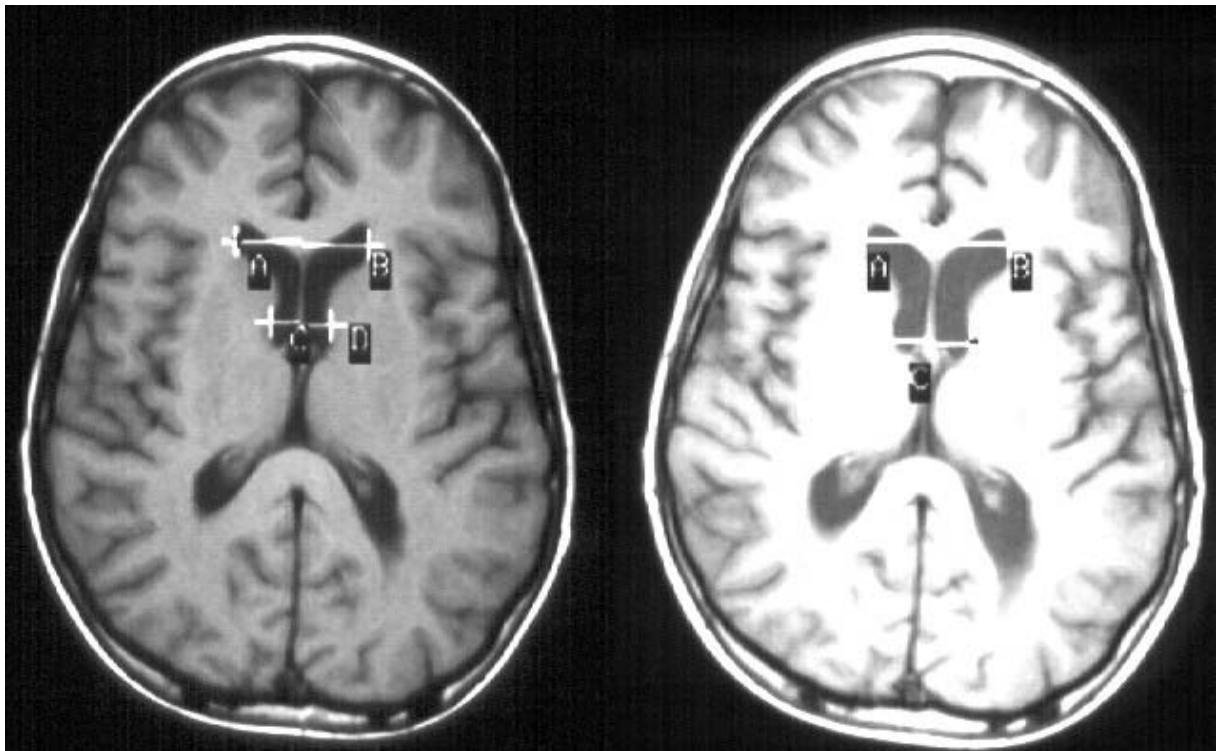


Abb. 6: Atrophie: links vor SZT: A-B: 35mm; C-D: 16mm, rechts 3 Monate nach SZT: A-B: 39mm; C-D: 22mm

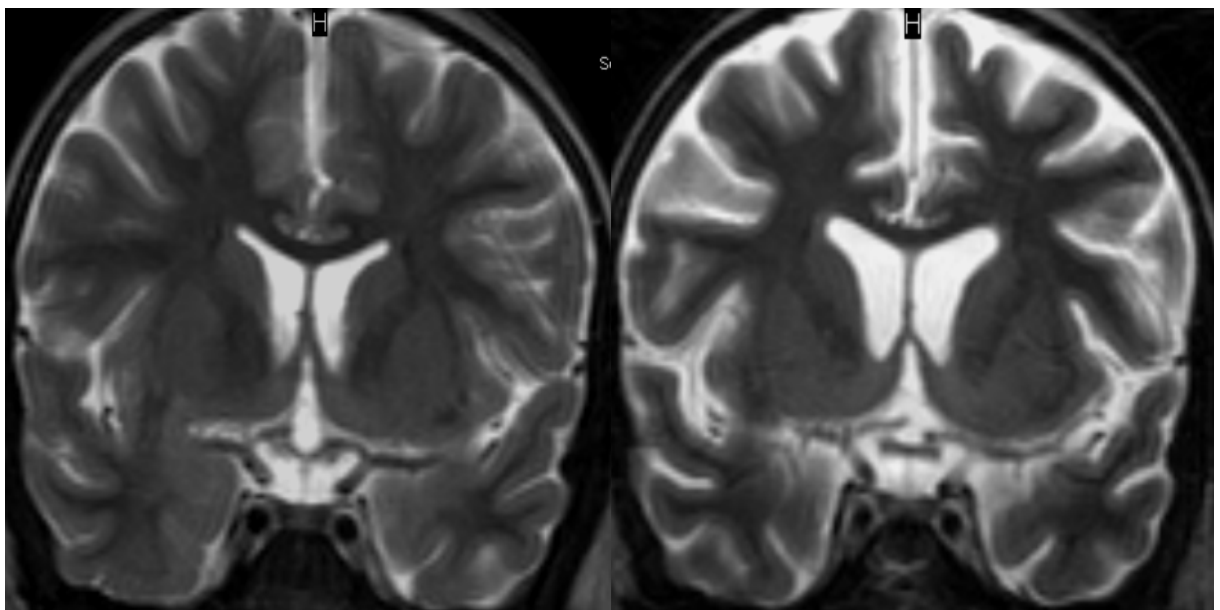


Abb. 7: Atrophie: links vor SZT, rechts 3 Monate nach SZT

5.2.1.1 Atrophie und Geschlecht

Die weiblichen Patienten hatten nach der Transplantation signifikant häufiger eine Atrophie ($p=0,008$) als vor der SZT. Vor der SZT waren nur 10 von 23 Patientinnen von einer Atrophie betroffen, danach bestand diese bei 18 von 23 Patientinnen. Bei den männlichen Patienten hatten lediglich 3 Kinder nach der Transplantation eine neu aufgetretene Atrophie. Dies war kein signifikanter Unterschied (vgl. Abb. 8).

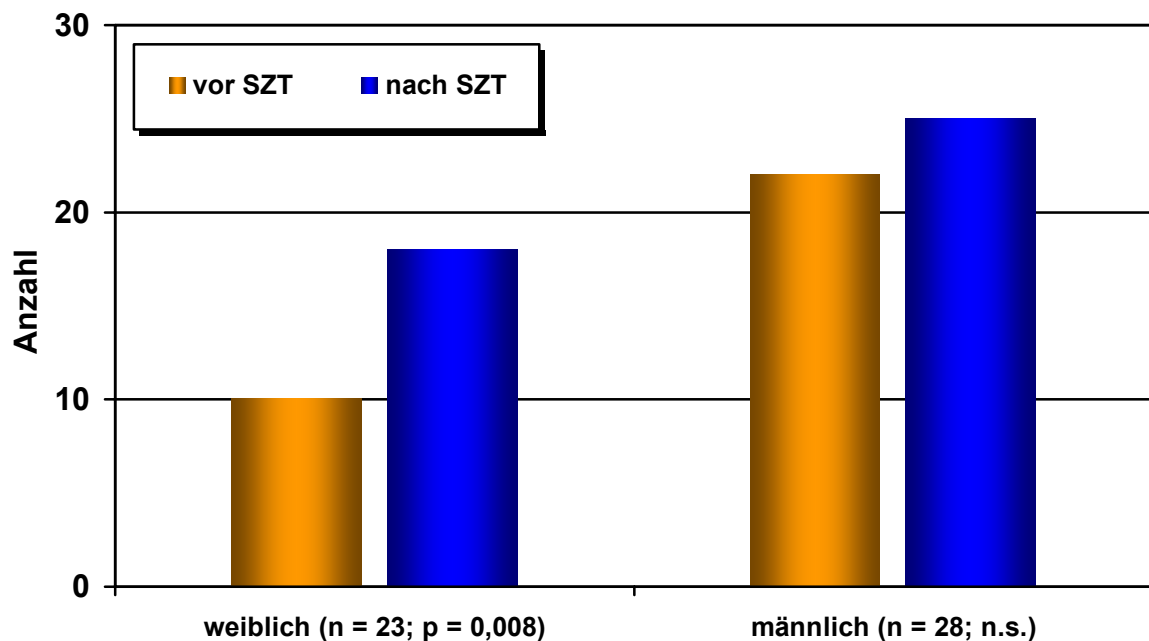


Abb. 8: Atrophie in Abhängigkeit vom Geschlecht

5.2.1.2 Atrophie und Art der Transplantation

Patienten, die allogenen transplantiert wurden, hatten im Anschluss an die Transplantation signifikant häufiger eine Atrophie. Vor Transplantation waren 20 von 34 Kindern betroffen, danach 29 ($p=0,004$). Demnach hatten nach Transplantation 85,3% (29/34) aller allogenen transplantierten Kinder eine Atrophie des ZNS (vgl. Abb. 9). Charakterisierte man bei den allogenen Transplantierten noch die Spender, d.h. differenzierte man zwischen Familienspender (verwandte Spender) und Fremdspender (unverwandte Spender), so fiel auf, dass der signifikante Unterschied nur bei den Patienten bestehen blieb, die Material von einem unverwandten Spender erhielten ($p=0,016$). Von den 22 Patienten, die allogenen mit Stammzellen bzw. Knochenmark eines unverwandten Spenders transplantiert wurden, hatten vorher 13 eine Atrophie und im Anschluss an die Transplantation 20 Patienten.

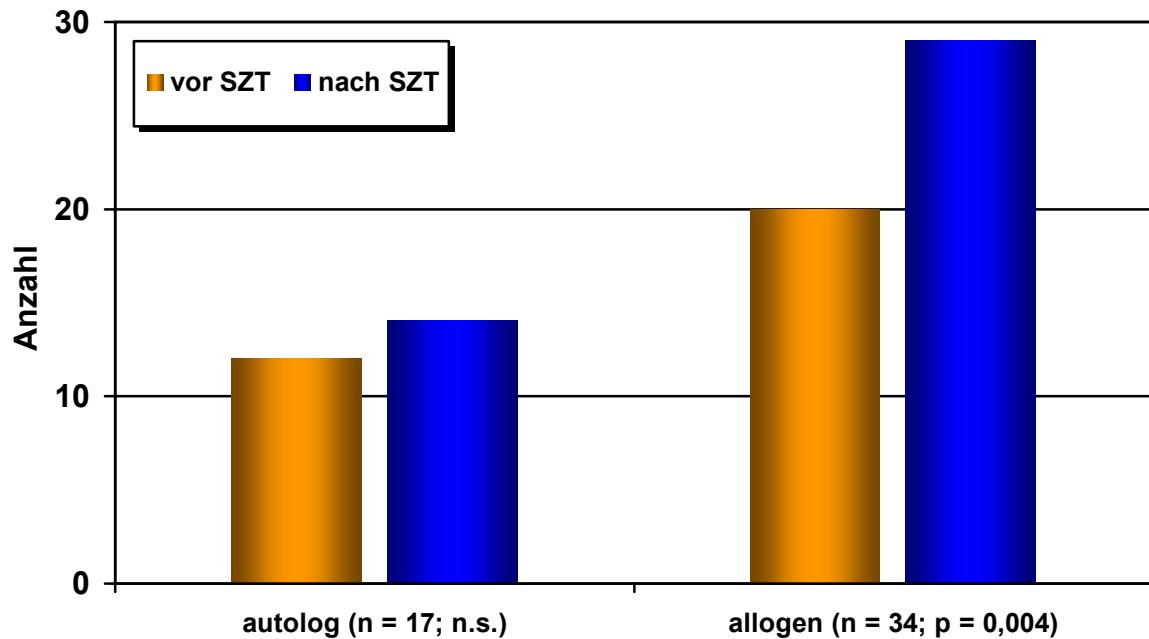


Abb. 9: Atrophie in Abhängigkeit von der Art der Transplantation

5.2.1.3 Atrophie und Transplantatmaterial

Unterschied man zwischen den verwendeten Materialien, so fiel auf, dass bei der Verwendung von Stammzellen vor der Transplantation 21 von 33 Kindern eine Atrophie hatten und danach 27 von 33 Kindern. Dies stellte einen signifikanten Unterschied dar ($p=0,031$). Von den Patienten, die Knochenmark transplantiert bekamen, hatten vorher 11 von 18 eine Atrophie und nach der Transplantation 16 von 18. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

5.2.1.4 Atrophie und GvHD-Prophylaxe

Sowohl nach der GvHD-Prophylaxe mit MTX als auch mit CSA trat nach der Transplantation signifikant häufiger eine Atrophie auf. Nach Gabe von MTX kam es zum Neuauftreten einer Atrophie bei 6 Patienten ($p=0,031$). Damit hatten 20 von 23 Kindern, die MTX erhielten eine Atrophie (vgl. Abb. 10). Bei den mit CSA behandelten Patienten hatten 8 nach der SZT eine neu aufgetretene Atrophie ($p=0,008$), so dass insgesamt 27 von 30 Patienten, die CSA erhielten, von der Atrophie betroffen waren (vgl. Abb. 11). Patienten, die keine GvHD-Prophylaxe mit diesen Medikamenten erhielten, hatten nach der Transplantation keine signifikant häufigere Atrophie.

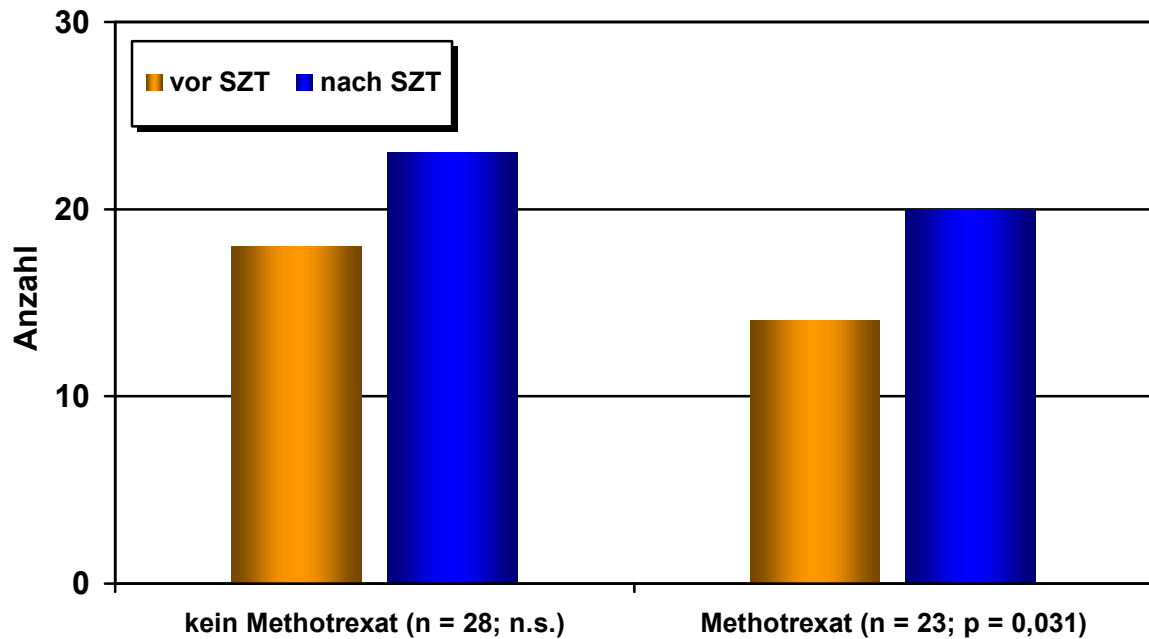


Abb. 10: Atrophie in Abhängigkeit von der GvHD-Prophylaxe mit MTX

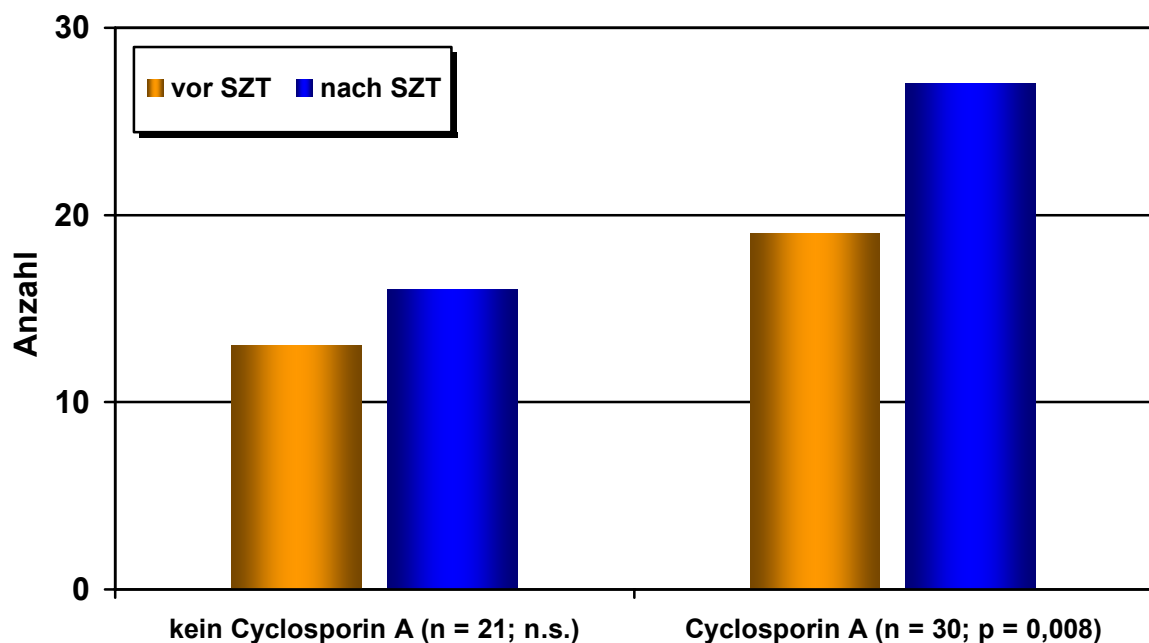


Abb. 11: Atrophie in Abhängigkeit von der GvHD-Prophylaxe mit CSA

5.2.1.5 Atrophie und Konditionierungstherapie

Patienten, die mit ATG und/oder Cyclophosphamid behandelt wurden, hatten nach der Transplantation signifikant häufiger eine Atrophie (vgl. Abb. 12 und Abb. 13). Von den Kindern, die ATG erhielten, hatten 7 im Kontroll-MRT eine neue Atrophie ($p=0,016$). Damit waren 23 von 28 Kindern betroffen. Bei den mit Cyclophosphamid behandelten Patienten, hatten 8 nach der Transplantation eine Atrophie, die vorher nicht bestanden hatte ($p=0,008$).

Insgesamt hatten somit 24 von 29 Patienten, die Cyclophosphamid erhielten, eine Atrophie. Bei den übrigen verabreichten Medikamenten und bei der Bestrahlung fand sich keine signifikanter Unterschied in der Atrophie-Häufigkeit vor und nach der Transplantation.

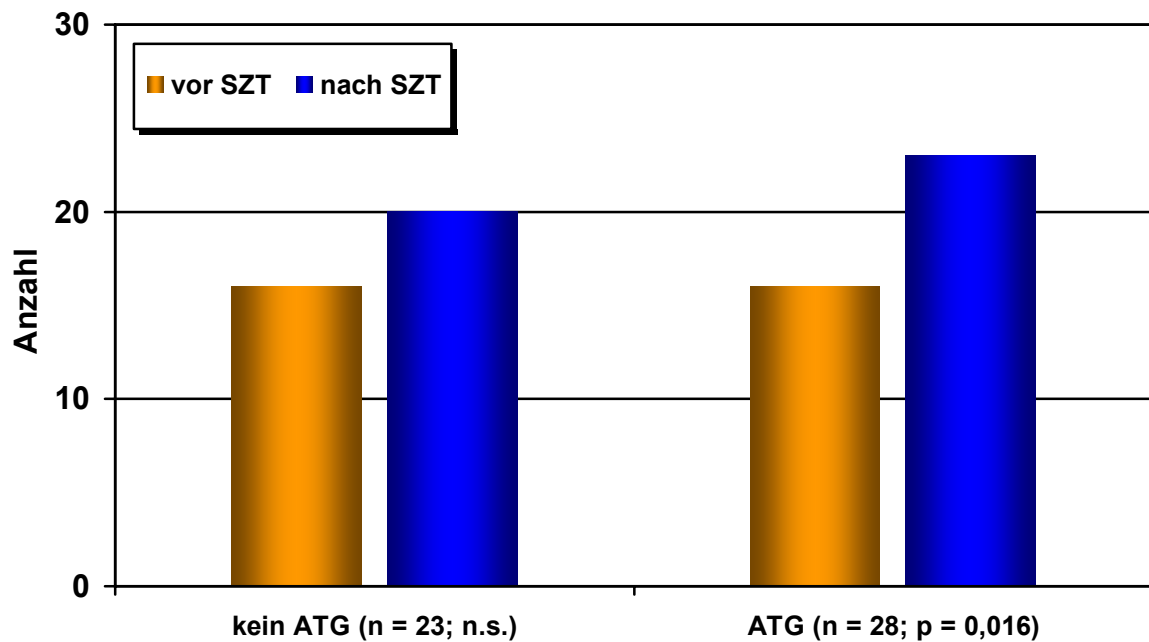


Abb. 12: Atrophie in Abhängigkeit von der Konditionierung mit ATG

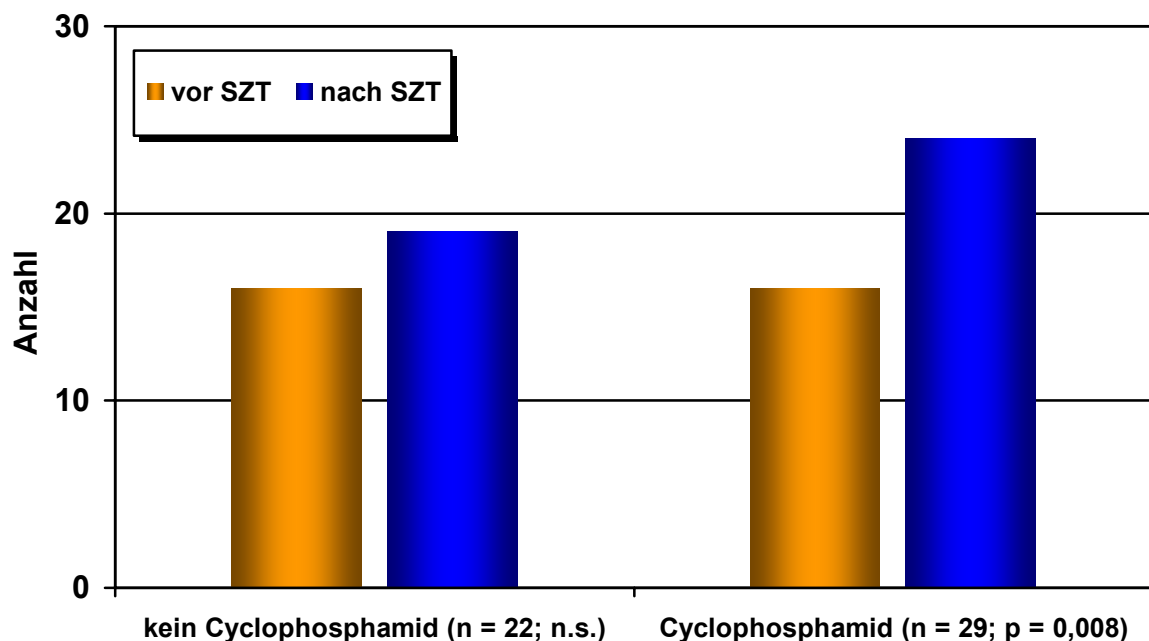


Abb. 13: Atrophie in Abhängigkeit von der Konditionierung mit Cyclophosphamid

5.2.1.6 Atrophie und die Zeit zwischen Diagnosestellung und SZT

23 Kinder wurden innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung transplantiert. Bei diesen Kindern war eine Atrophie nach Transplantation signifikant häufiger im Vergleich zu vorher ($p=0,016$). Von 18 nach der Transplantation bestehenden Atrophien waren 7 neu

aufgetreten. Von den 28 Kindern, die erst nach einem Zeitraum von über 1 Jahr nach Diagnosestellung transplantiert wurden, hatten 21 Kinder schon vor der Transplantation eine Atrophie. In der Kontroll-MRT hatten 4 weitere Kinder eine Atrophie. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Bei 4 Kindern war es zu einer Zunahme der Atrophie gekommen (vgl. Abb. 14).

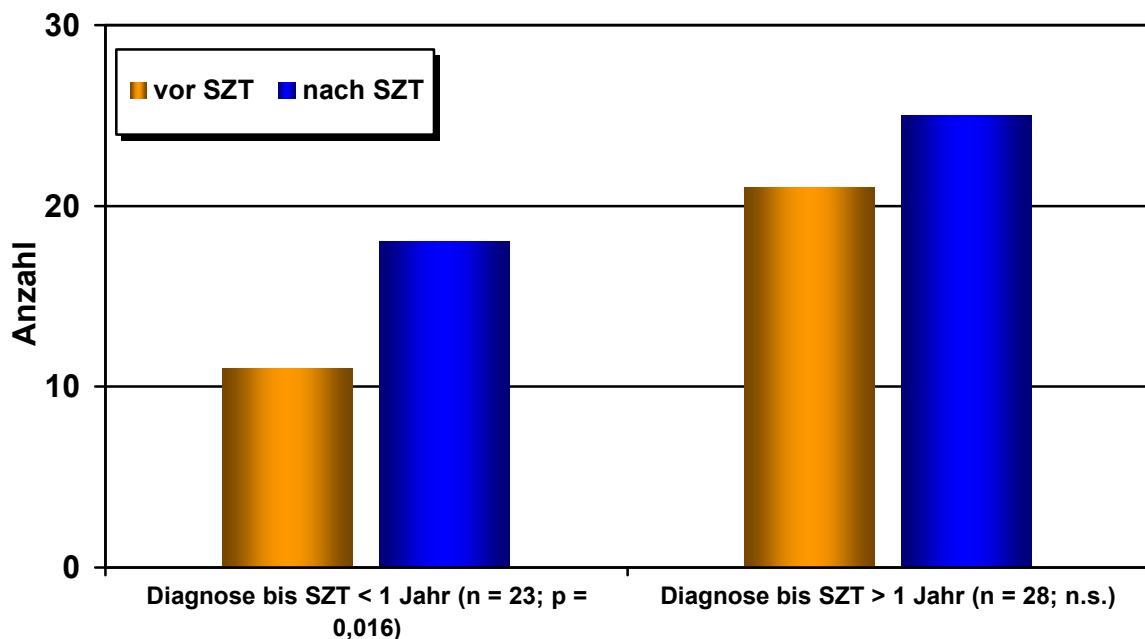


Abb. 14: Atrophie in Abhängigkeit von der Zeit zwischen der Diagnosestellung und der SZT

5.2.1.7 Atrophie und Zeit zwischen Transplantation und Kontroll-MRT

Betrug die Zeitdauer zwischen der Transplantation und der Kontrolluntersuchung weniger als 6 Monate, war eine neu aufgetretene Atrophie (n=9) signifikant häufiger nachzuweisen ($p=0,004$). 28 von 32 in diesem Zeitraum kontrollierten Kindern hatten eine Atrophie. Von den 19 Kindern, deren Kontrolluntersuchung erst zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurde, hatten nur 2 Patienten eine neu aufgetretene Atrophie. 13 Kinder dieser Gruppe hatten sowohl vor als auch nach Transplantation eine Atrophie.

5.2.2 Infektionen

Bei den Patienten dieser Studie traten Pilz- und virale Infektionen des ZNS auf. Bakterielle Infektionen des ZNS wurden nicht beobachtet.

Ein Patient hatte bereits vor der SZT eine Pilzinfektion (vgl. 5.1.2).

5.2.2.1 Pilzinfektionen

2 von 51 Patienten (3,9%), ein bei Transplantation 14-jähriges Mädchen mit einer ALL (Diagnose mit 11 Jahren) und ein 12-jähriger Knabe mit einer ALL (Diagnosestellung mit 11 Jahren), hatten im Anschluss an die SZT eine Aspergillose. Das Mädchen wurde autolog transplantiert, der Junge allogene mit Stammzellen eines unverwandten Spenders.

Der Junge klagte 4 Monate nach Transplantation über akute Sehstörungen, ein Druckgefühl über den Augen und Kopfschmerzen. Zu diesem Zeitpunkt fand man keinen Hinweis für eine zerebrale Raumforderung in der MRT. Lediglich eine Sinusitis war auffällig. Der Ophthalmologe diagnostizierte einen Fundus hypertonicus beidseits sowie den Verschluss einer Arteriole des temporalen oberen Netzhautquadranten des linken Auges. 4 Wochen später fiel der Knabe durch einen hypotonen Muskeltonus, eine Miosis, eine fehlende Konvergenzreaktion der Pupillen und fehlende Muskeleigenreflexe auf. In der daraufhin durchgeführten MRT fand man Aspergillome im Bereich des Kleinhirnoberwurmes und des Marklagers occipital der Cella media des linken Seitenventrikels. Die Therapie erfolgte mit Amphotericin B sowie verschiedenen wirksamen Antibiotika. 3 Tage nach dieser MRT-Untersuchung hatte der Patient optische Halluzinationen mit angsteinflößender Wirkung und am Folgetag trat ein tonisch-klonischer Krampfanfall auf, der nach Gabe von 7,5 mg Diazepam sistierte. In den folgenden Tagen kam es zu einer kurzzeitigen Besserung des Befindens. Nach 8 Tagen fielen dann ein permanenter Tremor und ein ständiges Nesteln auf, der Patient wirkte desorientiert und konnte mit den Augen nur kurzzeitig fixieren. Nach 10 Tagen wurde eine Kontroll-MRT durchgeführt. In dieser zeigten sich keine neu aufgetretenen Aspergillome, jedoch war es zu einer Zunahme des perifokalen Ödems um die bekannten Herde gekommen. Am Folgetag (Tag +167) kam es zu einer Schnappatmung und zum Herzstillstand.

Das Mädchen fiel 2 Tage vor der MRT, die knapp 9 Monate nach der SZT im erneuten Tumorrezidiv durchgeführt wurde, durch eine zunehmende Somnolenz und eine Hemiplegie rechts auf. Der Muskeltonus und die Muskeleigenreflexe rechts waren deutlich abgeschwächt. Die Pupillomotorik war intakt. Zusätzlich hatte die Patientin einen Krampfanfall, der spontan sistierte. In der MRT sah man multiple raumfordernde Prozesse: einen kreisrunden Herd im Stammganglienbereich links von 4,5 cm Größe, einen 3 cm großen Herd occipital rechts, rechts parieto-occipital einen 2 cm großen Befund sowie im Centrum semiovale rechts einen 1,5 cm großen Herd. Am ehesten imponierten die Herde als Aspergillomherde. Laborchemisch erfolgte die Bestätigung der Aspergillose. Es erfolgte die Therapie mit

Amphotericin B, Flucytosin sowie verschiedene Antibiotika. Einige Tage später wurde die Patientin komatös, entwickelte ein Mittelhirn-Syndrom und verstarb.

5.2.2.2 Virale Infektionen

2 von 51 Patienten (3,9%) hatten im Anschluss an die SZT eine virale Infektion des ZNS.

Ein 10-jähriges Mädchen hatte im Anschluss an die allogene Knochenmarktransplantation (Fremdspender) eine Herpes-Enzephalitis. Die klinische Symptomatik begann am Tag +85 nach Transplantation mit einem Temperaturanstieg. 5 Tage später hatte sie einen generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfall mit Bewusstlosigkeit, der nach 2 Minuten und Gabe von 10 mg Diazepam sistierte. Am Tag +92 fielen eine Pfötchenstellung der linken Hand sowie inadäquate Reaktionen und ein verminderter Muskeltonus auf. In den nächsten 3 Tagen kam es zu einer Besserung des Allgemeinbefindens. Am Tag +95 war das Mädchen dann unruhig, desorientiert und somnolent. Am Tag +98 wurde dann eine MRT des Schädels durchgeführt. Man sah Signalsteigerungen entlang der Gyri an der Grenze zwischen Mark und Rinde insbesondere temporal. Die Unschärfe der Mark-Rinden-Grenze ist ein Hinweis für eine Enzephalitis. Laborchemisch bestätigte sich der Verdacht auf eine akute Herpes-simplex-Virus-Infektion. Die Infektion wurde mit Aciclovir behandelt. Im Verlauf entwickelten sich periorale Herpeseffloreszenzen. Die Patientin entwickelte ein Multiorganversagen (MOV) und verstarb am Tag +125 daran.

Bei einer 14-jährigen Patientin mit einer CML kam es nach der allogenen unverwandten Knochenmarktransplantation am Tag +149 zu einem generalisierten Krampfanfall, der nach 10 mg Diazepam sistierte. In der MRT sah man 2 Signalsteigerungen im Bereich der Pons sowie multiple kortikale und streifenförmig subkortikale Hyperintensitäten beidseits und eine unscharfe Mark-Rinden-Grenze besonders parieto-occipital im Sinne einer Entzündungsreaktion. In einer 2 Tage später durchgeführten Kontrolluntersuchung sah man eine Zunahme des Ödems mit Ausbreitung auch nach frontal. 9 Tage später verstarb die Patientin an einer Cytomegalie-Virus-Infektion trotz Therapie mit Ganciclovir, Foscarnet-Natrium und spezifischem Human-Immunglobulin.

5.2.3 Zerebrovaskuläre Ereignisse

Ein Patient hatte bereits vor der SZT eine mehrzeitige Blutung, die operativ versorgt werden musste. Ein Mädchen hatte einen Hämosiderinsaum um ein altes Blutungsareal, welcher unverändert zur Voruntersuchung bestand (vgl. 5.1.3).

5.2.3.1 Hämorrhagische Infarkte

2 von 51 Patienten (3,9%) hatten nach der SZT hämorrhagische Infarkte.

Bei einem Jungen, mit einem im Alter von 7 Jahren diagnostizierten Wilms-Tumor, wurde im 22. Lebensjahr eine autologe KMT im Stadium der 7. Remission durchgeführt. Außer einer Sinusitis maxillaris und kleinen periventrikulären, parietalen und parieto-frontalen Demyelinisierungsherden fanden sich in der Voruntersuchung keine Besonderheiten. In der MRT nach der Transplantation sah man dann einen Hämosiderinsaum um ein älteres Blutungsareal (ca. 0,2 cm). Außerdem war es zu einer geringen Größenzunahme der vorbeschriebenen Demyelinisierungsareale sowie einer geringen Progredienz der Anzahl der Herde gekommen. Die Kontrolluntersuchung fand bei diesem Patienten erst fast 2 Jahre nach der Transplantation statt und eine Klinik, die auf eine Blutung hinweisen könnte, hatte der Patient nicht, so dass man den exakten Zeitpunkt der Blutung nicht bestimmen konnte.

Ein 7-jähriger Knabe mit SAA wurde wegen Transplantatversagens insgesamt dreimal innerhalb von 2 Monaten transplantiert – 1 unverwandter Spender, Stammzellen, einmal haploidentische Stammzellen der Mutter und 1 unverwandter Spender, Knochenmark. Knapp 5 Monate nach der 1. Transplantation fand sich außer einem schon vor der Transplantation bestehenden verkalkten Kavernom noch eine Blutung (4 x 8 mm) im Bereich der Pons. Klinisch fiel er durch einen schlaffen Muskeltonus, abgeschwächte Muskeleigenreflexe und erschöpfbare Fußkloni rechts > links auf. Exakt 9 Monate nach der 1. Transplantation verstarb der Junge an einer Infektion.

5.2.3.2 Ischämische Infarkte

2 der 51 Patienten (3,9%) hatten ischämische Infarkte des ZNS im Anschluss an die SZT.

Ein 7-jähriger Knabe, welchem ein ½ Jahr nach Diagnosestellung einer CML allogene Knochenmark transplantiert wurde, zeigte nach 148 Tagen plötzlich keine Spontanatmung, keine Reaktion auf akustische, taktile und Schmerzreize mehr und hatte anisokore Pupillen ohne Lichtreaktion. In der an diesem Tag durchgeführten MRT fielen im Versorgungsgebiet der Arteria basilaris multiple Infarktareale auf. Diese umfassten die Medulla oblongata, ventrale Ponsanteile, die gesamte Mittelhirnregion und Bereiche beider Occipitallappen. In den versorgenden Arterien stellten sich regelrechte Flusssignale möglicherweise im Sinne einer Rekanalisation dar. Es gab keine Hinweise für Stenosen, Gefäßabbrüche oder Thromben. 2 Tage nach der Kontroll-MRT verstarb der Patient.

Ein 14-jähriges Mädchen mit einer akuten AML wurde erstmals am Tag +29 neurologisch auffällig mit einschließenden unkontrollierten Bewegungen, einer verlangsamten Sprache und

inadäquat wirkenden Reaktionen. Zusätzliche klinische Auffälligkeiten waren akutes Nierenversagen, wodurch die Patientin ab Tag +30 dialysepflichtig wurde, ein Störung der Leberfunktion mit Hepatomegalie, Aszites und Ikterus, sowie Exantheme an Händen und Füßen. Am Tag +38 fielen plötzlich enge, kaum auf Licht reagierende Pupillen auf. In der MRT zeigten sich beidseits symmetrisch im Thalamus Infarktareale. 9 Tage später ist die Patientin an einer Infektion in Verbindung mit einem MOV verstorben.

5.2.3.3 Vaskulitis

1 Patient von 51 (2,0%) hatte nach der SZT Veränderungen im Sinne einer Vaskulitis.

Ein Junge mit einem im 6. Lebensjahr diagnostiziertem Myelodysplastischen Syndrom, erhielt mit 7 Jahren eine allogene SZT. Am Tag +28 klagte der Patient über einen zunehmenden Visusverlust und hatte einen Blutdruckanstieg auf 160/100 mmHg. Nach Gabe von Nifedipin kam es wieder zu einer Besserung. Am Folgetag kam es erneut zum Visusverlust und der Junge hatte eine Absence ohne Krampf. Nach Gabe von Diazepam war das Kind ansprechbar, aber noch verlangsamt. In dem aufgrund der Symptomatik durchgeführten MRT zeigten sich multiple kortikal und subkortikal gelegene vaskulitische Herde bis zu einer Größe von 1,7 cm Größe sowie eine thrombosierte Occipitalvene. Es erfolgte die Behandlung mit Clonazepam. Darunter kam es am Tag +32 zu einer kurzzeitigen Ptose rechts sowie zu einer Differenz der Pupillengröße (rechts > links). Danach war der Patient neurologisch unauffällig. Bereits am Tag +35 war in der MRT eine deutliche Regredienz der Befunde sichtbar und 5 Monate später hatte der Patient einen völlig unauffälligen MRT-Befund.

5.2.4 Affektionen der Nasennebenhöhlen

Nach der Transplantation bestand häufiger eine Schleimhautschwellung im Bereich der Nasennebenhöhlen (n=23) als vor der Transplantation (n=17). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Von den 17 Kindern, die eine Schleimhautschwellung schon vor der Transplantation hatten, erhielten 13 eine allogene und 4 eine autologe SZT. Im Anschluss wiesen 19 der 34 allogenen (55,9%) und 4 der 17 autologen Transplantierten (23,5%) radiologische Zeichen einer Sinusitis auf. Der Gesamtanteil der Patienten, die Veränderungen im Bereich der NNH zeigten, lag bei 45,1%.

14 Kinder hatten eine nach der SZT neu aufgetretene Sinusitis. Bei 8 Patienten war eine vor der Transplantation festgestellte Sinusitis in den Kontroll-MRT nicht mehr nachweisbar. Am

häufigsten handelte es sich bei der Sinusitis um eine Affektion des Sinus maxillaris. Bei 4 Kindern wurde eine Pansinusitis diagnostiziert.

4 Patienten hatten eine Schleimhautretentionszyste. Lediglich 1 Kind wies diese schon in der MRT vor der SZT auf.

5.2.5 Flüssigkeitsnachweis

Bei 8 Patienten waren vor der SZT intrakranielle Flüssigkeitsareale in der Schädel-MRT nachweisbar. Bei 6 Kindern war diese Flüssigkeitsansammlung im Bereich des Mastoids, 1 Kind hatte Flüssigkeit im Sinus maxillaris und 1 Kind hatte einen Paukenhöhlenerguss beidseits. Bei 3 Kindern, die vor der SZT eine Flüssigkeitsansammlung im Mastoid-Bereich hatten, war diese auch noch nach der Transplantation nachweisbar. Bei den anderen 5 Transplantierten war keine Flüssigkeit mehr zu sehen. Bei einem Kind wurde nach der SZT Flüssigkeit im Mastoid und bei einem Kind in den NNH nachgewiesen.

5.2.6 Zysten

Bei 4 Kindern zeigte sich je eine Pinealiszyste in der MRT vor der Transplantation. Diese bestand nach der SZT bei allen unverändert. 1 Kind hatte eine Pinealis- und eine Arachnoidalzyste, die sich ebenfalls in beiden Untersuchungen gleich darstellten. 1 Patient hatte vor der Transplantation einen zystischen Defekt links temporal, der in der Kontrolle unverändert bestand und 1 Patient hatte nach der Transplantation eine zystische Struktur im Bereich eines alten Blutungsareals.

5.2.7 Lipome

3 Kinder hatten ein Falxlipom, welches in beiden Untersuchungen nachgewiesen wurde.

5.2.8 Demyelinisierungen

5 Patienten wiesen bereits vor der Transplantation kleine Demyelinisierungsherde auf. Bei einem Patienten mit kleinen periventrikulären und parietalen Herden sah man bei der Kontrolluntersuchung eine deutliche Progredienz (Anzahl und Größe der Herde). Bei den anderen 4 Kindern bestand die Demyelinisierung unverändert. Bei 6 Transplantierten zeigten sich bei der Nachuntersuchung neu aufgetretene Demyelinisierungsherde. Bei 3 Kindern sah man einzelne punktförmige Herde periventrikulär, bei 1 Kind einen ausgeprägten Befund im Bereich der Corona radiata und bei 1 Kind multiple Herde im Stammganglienbereich

beidseits, im Hirnstamm und in dem Pons. 1 Kind hatte nach einer Operation bei vor der SZT bestehendem ZNS-Aspergillom eine Gliose im OP-Gebiet.

5.2.9 Veränderungen des Ventrikelsystems

Bei 5 Kindern bestanden unverändert vor und nach der Transplantation leichte Veränderungen des Ventrikelsystems – 4 Kinder hatten ein asymmetrisches Ventrikelsystem und 1 Kind plump wirkende Seitenventrikel.

5.2.10 Veränderungen im Temporallappenbereich

Bei 1 Jungen hat sich nach der Transplantation eine Temporallappenatrophie neu dargestellt.

5.2.11 Andere Befunde

Bei einem Patienten mit Befall der Schädelkalotte bei NHL vor der SZT stellte sich diese nach erfolgter allogener Fremdspendertransplantation unauffällig dar.

Ein im Alter von 12 Jahren transplanterter Junge mit ALL (Diagnose mit 8 Jahren) hatte rund 4 Monate nach der allogenen SZT eine Leukoenzephalopathie.

Bei einem Patienten mit einem Atherom stellte sich dieses unverändert dar.

Eine Patientin mit einem Ommaya-Reservoir hatte eine Kontroll-MRT. Dabei projizierte sich die Drainagespitze unverändert auf das linke Vorderhorn des linken Seitenventrikels.

Tab. 13: Auffällige Befunde vor und nach der Transplantation

	vor SZT	vor SZT (%)	nach SZT	nach SZT (%)
zerebrale Atrophie (gesehen)	6	11,8	16	31,4
zerebrale Atrophie (gemessen)	32	62,7	43	84,3
Infektionen	1	2,0	4	7,8
Zerebrovaskuläre Ereignisse	2	3,9	6	11,8
Sinusitis	17	33,3	23	45,1
Flüssigkeit in Hohlräumen	8	15,7	5	9,8
Falxlipom	3	5,9	3	5,9
Zysten	6	11,8	7	13,7
Demyelinisierung	5	9,8	11	21,6
Veränderungen im Ventrikelsystem	5	9,8	5	9,8
Veränderungen im Temporallappen	0	0,0	1	2,0

5.3 Patienten, die nur eine MRT nach Transplantation bekamen

Alle 3 Patienten dieser Gruppe hatten auffällige Befunde in der MRT.

Die Patientin mit der ALL hatte in der MRT mehrere auffällige Befunde. Sie hatte eine Sinusitis maxillaris, ethmoidalis et sphenoidalis beidseits. Bei diesem Mädchen zeigte sich auch eine Flüssigkeitsansammlung im Mastoid rechts. Außerdem hatte sie eine kortikale und subkortikale Atrophie.

Der Patient mit der ALL hatte eine Sinusitis maxillaris links und eine periventrikuläre Leukomalazie.

Die Patientin mit der AML hatte nach der Transplantation eine Ventrikelasymmetrie sowie eine Temporallappenhypoplasie.

6 Diskussion

Im Rahmen einer SZT kommt es häufig zu neurologischen Komplikationen. In der Literatur schwanken die Angaben über Häufigkeiten je nach Art der Transplantation und Art der Studie (prospektiv, retrospektiv oder postmortal) erheblich. So wird bei autolog Transplantierten eine Inzidenz zwischen 3% und 40% [Snider et al. 1994, Guerrero et al. 1999] und bei allogenen Transplantierten zwischen 37% und 64% [Gallardo et al. 1996, Padovan et al. 1998] angegeben. In Autopsiestudien werden neurologische Komplikationen sogar mit einer Häufigkeit von 70% bis 90% beschrieben [Patchell et al. 1985, Mohrmann et al. 1990].

Die Studien differieren auch hinsichtlich ihrer Definitionen über neurologische Komplikationen und deren Diagnose. In einigen Studien erfolgt die Diagnose nur klinisch, in anderen klinisch und zusätzlich durch elektrophysiologische und bildgebende Verfahren (z.B. durch EEG, evozierte Potentiale, CT oder MRT) und bei anderen nur mittels apparativer Verfahren. In der vorliegenden Arbeit wurden neurologische Auffälligkeiten ausschließlich durch pathologische MRT-Befunde definiert. Dies führt aufgrund der hohen Sensitivität der MRT zur Detektion von Veränderungen im ZNS, die keine klinische Symptomatik aufweisen. Im Gegensatz dazu können klinisch symptomatische Krankheitsbilder, wie z.B. ein epileptischer Anfall, ohne Nachweis einer Veränderung in der MRT verlaufen.

Des Weiteren wurden bei der Befundung auch Auffälligkeiten außerhalb des ZNS mit begutachtet und in die Bewertung mit einbezogen.

6.1 Befunde vor der Transplantation

6.1.1 Behandlungspflichtige Befunde

Von den 51 Patienten, die sowohl vor als auch nach der Transplantation eine MRT-Untersuchung erhielten, hatten 2 Kinder (3,9%) bereits vor der Transplantation behandlungsbedürftige Befunde. Aufgrund dessen kam es zu einer Verschiebung der SZT auf einen späteren Zeitpunkt.

Ein Junge mit einer ALL hatte in der MRT eine kreisrunde, raumfordernde Struktur links frontal mit umgebendem Ödem und einem ringförmigen Kontrastmittel-Enhancement. Dieser Befund entsprach einem entzündlichen Prozess. Klinisch war der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung unauffällig. Der Patient wurde operiert und im Anschluss noch antimykotisch behandelt. Bei diesem Befund handelte es sich um ein Aspergillom.

Ein Knabe mit einer AML hatte im MRT vor der SZT ein kleines 2 cm großes Blutungsareal. Klinisch fiel lediglich eine minimale Störung der Feinmotorik auf. In einer Verlaufskontrolle noch vor der SZT war der Befund progredient, so dass die Indikation zur Operation gestellt wurde. Histologisch zeigte sich eine arteriovenöse Malformation.

Bei beiden Patienten erfolgte erst nach erfolgreicher Therapie und komplikationslosem postoperativen Verlauf die Transplantation. Diese verlief dann in Bezug auf die vor der Transplantation bestehenden Befunde komplikationslos.

Ohne die MRT-Untersuchung vor der geplanten SZT hätte die immunsuppressive und myeloablative Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Befundprogredienz mit einhergehender klinischer Symptomatik geführt. Aufgrund der MRT konnte noch vor der Konditionierung die Behandlung der Befunde erfolgen und damit möglicherweise die Letalitätsrate im Rahmen der SZT deutlich gesenkt werden.

6.1.2 Gefäßmalformationen

Der häufigste Typ vaskulärer Malformationen ist die arteriovenöse Malformation, gefolgt von venösen und kavernösen Malformationen [Brown et al. 1996].

Intrakranielle arteriovenöse Malformationen sind relativ selten. Die Inzidenz und Prävalenz von intrakraniellen vaskulären Malformationen sind nicht sicher anzugeben. Man geht davon aus, dass 0,5-1% der Gesamtbevölkerung diese Veränderungen haben [Partington et al. 1989, Millar et al. 1994]. Bei Kindern ist die Prävalenz 0,014-0,028% [Garza-Mercado et al. 1994]. Die Malformationen werden jedoch zunehmend ernst genommen, da sie neurologische Symptome und den Tod hervorrufen können. Seit es die bildgebende Diagnostik gibt, wird eine Vielzahl der Gefäßveränderungen bereits entdeckt, bevor sie Symptome machen. AVM können sowohl Blutungen als auch Krampfanfälle oder Kopfschmerzen auslösen.

In dieser Studie hatten von den insgesamt 119 Patienten 2 eine AVM und 2 ein venöses Angiom. Einer der Patienten mit der AVM hatte in diesem Bereich ein frisches Blutungsareal, welches progredient war. Dieser Patient wurde vor der SZT operativ versorgt (vgl. 6.1.1). Der andere Patient mit der AVM hatte eine ältere Einblutung in diesem Areal. Es erfolgte keine spezifische Therapie. Bei allen Patienten mit Veränderungen im Gefäßbereich wurde im Rahmen der SZT besonders auf die Anzahl der Thrombozyten geachtet, um das Blutungsrisiko bei den Gefäßanomalien so gering wie möglich zu halten. In der Normalbevölkerung haben venöse Angiome kein erhöhtes Blutungsrisiko im Gegensatz zu arteriellen Gefäßveränderungen, jedoch existieren keine Studien, wie sich dies bei stammzelltransplantierten Kindern verhält. Deshalb wurde auch bei den Kindern mit venösen

Gefäßveränderungen besonders auf die Zahl der Thrombozyten geachtet. Bei den im Rahmen der Studie untersuchten Patienten trat bei denen mit den venösen Gefäßanomalien keine Blutung auf. Jedoch lässt sich bei 2 Patienten daraus kein genereller Schluss ziehen für Patienten mit venösen Angiomen, die eine SZT erhalten.

6.1.3 Zysten

Schätzungsweise 1% aller intrakraniellen raumfordernden Prozesse sind Arachnoidalzysten [Naidich et al. 1985]. Fast immer sind es Einzelläsionen. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche. Von den 119 Patienten, die eine SZT erhielten, hatten insgesamt 3 eine Arachnoidalzyste.

Arachnoidalzysten können durch eine Größenzunahme symptomatisch werden. Am häufigsten werden Kopfschmerzen, Krampfanfälle und psychische Veränderungen beobachtet. Die Symptome können sich rapide verschlechtern, wenn es zu Einblutungen in die Zyste oder in die umgebenden Subduralräume kommt. Arachnoidalzysten können mit dem Subarachnoidalraum in Verbindung stehen oder ohne Verbindung existieren [Sze 1993].

Pinealiszysten werden in der Literatur mit einer Inzidenz zwischen 1% und 7% bei Erwachsenen angegeben [Sawamura et al. 1995, Caldas et al. 1998, Petitcolin et al. 2002]. In den meisten Fällen handelt es sich um sehr kleine Zysten, die keine Symptome hervorrufen. In Verlaufskontrollen zeigte sich, dass die Zysten wachsen, in ihrer Größe konstant bleiben oder sich spontan zurückbilden können [Barboriak et al. 2001]. Sie dominieren beim weiblichen Geschlecht und treten im jugendlichen Alter mit einer höheren Frequenz auf [Sawamura et al. 1995, Petitcolin et al. 2002]. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei 10 Kindern eine Pinealiszyste als Zufallsbefund in der MRT, wobei 7 Jungen und 3 Mädchen betroffen waren. Dies entspricht einer Häufigkeit von 8,2%. Die etwas höhere Inzidenz im Vergleich zu Erwachsenen lässt sich durch das geringere Alter unserer Patienten erklären. Die Verteilung zu Gunsten des männlichen Geschlechtes könnte auf eine höhere Spontanheilungsrate bei männlichen Jugendlichen hindeuten.

6.2 Befunde nach der Transplantation

6.2.1 Infektionen

4 der untersuchten Patienten entwickelten nach der Transplantation eine Infektion im ZNS. Das entspricht 7,8% der Untersuchten. Dabei handelte es sich bei einem allogenen transplantierten Jungen und einem autolog transplantierten Mädchen, beide an einer ALL

erkrankt, um eine Aspergillose. Beiden Patienten wurden Stammzellen transplantiert. Der Junge erhielt Stammzellen von einem weiblichen Fremdspender. Ein 10-jähriges Mädchen mit einer ALL, das männliches Fremdspender-Knochenmark transplantiert bekam, erkrankte an einer Herpes-Enzephalitis und eine 14-jährige Patientin mit einer CML, die Knochenmark eines weiblichen Fremdspenders erhielt, an einer CMV-Infektion. Dieses Mädchen war bereits vor der Transplantation serologisch CMV-positiv und auch die Spenderin war sero-positiv.

Infektionen sind eine häufige Komplikation nach SZT. Die Inzidenz liegt zwischen 1% und 15%. Die relativ niedrige Inzidenz findet sich in klinischen Studien mit einer insgesamt großen Anzahl an Patienten [Graus et al. 1996, Maschke et al. 1999, Woodard et al. 2004] und einer kurzen Nachbeobachtungszeit [Antonini et al. 1998]. Dagegen ist bei klinischen Studien mit wenig Patienten [Gallardo et al. 1996] und bei Autopsiestudien die Inzidenz deutlich höher [Mohrmann et al. 1990, Bleggi-Torres 2000]. Infektionen treten häufiger bei allogenen Transplantierten als bei autolog Transplantierten auf. Bei Graus et al. wurden alle ZNS-Infektionen (n=9) bei Leukämie-Patienten beobachtet, die eine allogene SZT erhalten hatten. Darüber hinaus wurden diese auch signifikant häufiger bei Patienten mit CML als bei anderen Leukämieformen beobachtet ($p=0,058$) [Graus et al. 1996]. Auch bei Maschke et al. wurden alle Infektionen (n=27) bei allogenen Transplantierten beobachtet. Dabei hatten 25 Patienten Knochenmark und 2 Patienten periphere Stammzellen erhalten. Die zugrunde liegenden Erkrankungen waren die CML in 15 Fällen, ALL, AML, MDS und Plasmozytom [Maschke et al. 1999]. Bei der allogenen Transplantation scheint auch die Art des Spenders von entscheidender Bedeutung zu sein. In der Studie von de Brabander et al. zeigte sich eine höhere Inzidenz an Infektionen bei Patienten, die mit HLA-identischem Material eines Fremdspenders oder mit Material eines HLA-mismatched Geschwisterkindes transplantiert wurden (sog. alternative Spender) [de Brabander et al. 2000]. Selten wird aber auch bei autolog Transplantierten eine Infektion des ZNS beobachtet. So hatten in der Studie von Guerrero et al. von 254 untersuchten Patienten, die alle autolog transplantiert waren, 2 (0,8%) eine Infektion, wobei bei keinem dieser Patienten ein Erregernachweis gelang [Guerrero et al. 1999].

Das Erregerspektrum der ZNS-Infektionen ist vielfältig und je nach Studie kommen die einzelnen Erreger unterschiedlich häufig vor. Dabei handelt es sich um Pilze, Protozoen, Viren und Bakterien. In allen Studien sind Pilzinfektionen relativ häufig. Sie werden meist durch Aspergillus-Spezies, seltener durch Candida-Spezies hervorgerufen. In den Autopsiestudien von Bleggi-Torres et al. und Mohrmann et al. kommen Pilzinfektionen mit einer Häufigkeit von 59% bzw. 71% aller Infektionen vor [Mohrmann et al. 1990, Bleggi-

Torres 2000]. Auch Infektionen durch *Toxoplasma gondii* sind relativ häufig, wobei die Diagnosestellung oft durch eine unspezifische klinische Symptomatik und einen normalen bzw. unspezifischen Befund in der bildgebenden Diagnostik erschwert ist und die Diagnose häufig zu Lebzeiten der Patienten nicht gestellt wird. In der Studie von Maschke et al., die auch Autopsieergebnisse mit einbezieht, wurden 74% aller Infektionen durch Toxoplasmen hervorgerufen [Maschke et al. 1999]. Bei den viralen Infektionen sind meist Viren der Herpesgruppe die Auslöser. Unter ihnen sind besonders häufig CMV, HSV und VZV, seltener auch das Ebstein-Barr-Virus. Virale Enzephalitiden treten meist in Zusammenhang mit einer systemischen Virusinfektion auf [Davis und Patchel 1988]. Die Infektion durch Bakterien ist eher selten und wird meist durch Pseudomonaden, *Hämophilus*, Streptokokken, Staphylokokken oder Coli-Bakterien hervorgerufen [Benya und Goldman 1997].

Auch in unserer Studie traten die meisten Infektionen bei allogenen transplantierten Kindern auf (75%), von denen alle mit Stammzellen oder Knochenmark von Fremdspendern transplantiert worden waren. Von den 4 betroffenen Kindern hatten 2 eine Aspergillose und 2 eine Infektion durch Viren. Ein Mädchen hatte eine CMV-Infektion und ein anderes eine Herpes-Enzephalitis durch HSV. Damit entsprachen die Ergebnisse der vorliegenden Studie den Untersuchungsergebnissen früherer Studien. Immer wieder diskutiert wird auch die Frage, ob eine GvHD ein Prädiktor für Infektionen darstellt. Aufgrund der hochdosierten immunsuppressiven Therapie beim Auftreten einer GvHD kommt es zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, was sich daran erkennen lässt, dass fast alle Patienten, die eine ZNS-Infektion hatten, zuvor an einer GvHD erkrankt waren [Jantunen et al. 2003]. Auch alle 3 allogenen transplantierten Kinder mit ZNS-Infektionen unserer Studie entwickelten trotz GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin A, Methotrexat und Prednisolon eine akute GvHD (je 1-mal Grad 1, Grad 3 und Grad 4). 2 der allogenen transplantierten Kinder hatten während der Konditionierung auch Antithymozytenglobulin erhalten. Die Patientin mit der Infektion durch Herpesviren hatte zusätzlich eine chronische GvHD der Haut und der Leber. Alle wurden entsprechend immunsuppressiv behandelt. Das autolog transplantierte Mädchen hatte ebenfalls eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A, um einen GvL-Effekt zu erzielen.

6.2.2 Zerebrovaskuläre Veränderungen

5 Kinder (9,8%) hatten im Verlauf der SZT zerebrovaskuläre Veränderungen. Bei 2 Kindern wurden Blutungsareale in der MRT-Kontrolluntersuchung gefunden, wobei es sich bei einem asymptomatischen Kind um einen Zufallsbefund handelte. Bei 2 weiteren Kindern sah man in

der MRT ischämische Infarktareale, welche im Bereich von Thalamus bzw. Thalamus, Pons und Medulla oblongata lokalisiert waren. Bei einem Kind sah man in der Kontrolluntersuchung Veränderungen im Sinne einer Vaskulitis sowie eine thrombosierte Occipitalvene.

Mit einer Inzidenz von 9,8% für zerebrovaskuläre Ereignisse liegt diese in der vorliegenden Studie etwas über der von anderen klinischen Studien. Dort wird die Inzidenz mit 0,8% bis 3,6% angegeben [Pomeranz et al. 1994, Antonini et al. 1998]. Ein Grund ist, dass die MRT-Untersuchung im Rahmen der Studie bei allen Patienten, auch asymptomatischen, durchgeführt wurde. So fand sich z. B. bei einem Patienten ein kleines Blutungsareal, welches keine Symptome hervorgerufen hat und deshalb in anderen Studien möglicherweise nicht entdeckt worden wäre. Des Weiteren handelt es sich bei der MRT um eine Untersuchungsmethode mit einer hohen Sensitivität. In zahlreichen Studien wurde die CT als Standardmethode bei klinisch symptomatischen Patienten mit Verdacht auf ein vaskuläres Geschehen durchgeführt. Aufgrund der niedrigeren Sensitivität im Vergleich zur MRT wurden trotz klinischer Symptomatik oft Normalbefunde erhoben. Erst in der anschließend durchgeführten MRT zeigten sich entsprechende morphologische Korrelate. Somit konnten in der MRT gegenüber der CT auch kleinere Befunde detektiert werden [Gallardo et al. 1996, Graus et al. 1996, Harvey et al. 2000, Coplin et al. 2001].

In Autopsiestudien werden vaskuläre Ereignisse mit einer noch höheren Inzidenz angeführt, da dabei auch petechiale Veränderungen, die klinisch keine Symptome machen und die man wahrscheinlich aufgrund der zu geringen Größe auch mit der sensitiven MRT nicht erkennen kann, mit erfasst werden. Die Häufigkeiten werden mit 6,4% bis 32,2% angegeben [Patchell et al. 1985, Bleggi-Torres et al. 2002]. Am häufigsten sind der frontale, parietale und occipitale Hirnlappen betroffen. Die linke Hemisphäre ist häufiger betroffen, auch wenn es sich dabei um keinen signifikanten Unterschied handelt [Bleggi-Torres et al. 2002]. Neben einer Thrombozytopenie als häufigste Ursache für eine Hirnblutung gibt es auch andere Risikofaktoren wie eine chronische GvHD, Infektionen, eine Lebervenenverschlusskrankheit oder Gefäßmalformationen [Faraci et al. 2002]. Die häufigste Ursache für ischämische Infarkte sind kardiale Embolien bei Endokarditis [Gallardo et al. 1996]. Aber auch die Infusion von kryokonserviertem KM oder Stammzellen mit 10% Dimethylsulfoxid sowie Stoffwechsel- und Elektrolytentgleisungen können zu zerebrovaskulären Ischämien führen [Hoyt et al. 2000]. In Jena kommt 5%-iges Dimethylsulfoxid zum Einsatz.

6.3 Befunde im Verlauf vor und nach der Transplantation

6.3.1 Atrophie

Die Atrophie stellt in dieser Studie eine häufige Komplikation im Rahmen der SZT dar. Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit Atrophien bei Stammzelltransplantationen beschäftigt haben. In einer MRT-Studie zeigte sich bei allen allogenen Transplantierten mit CML (n=13) eine kortikale Atrophie [Jäger et al. 1996]. In einer anderen Langzeitstudie wurde lediglich bei 11% der Transplantierten eine zerebrale Atrophie mittels MRT detektiert [Padovan et al. 1998]. Wiznitzer et al. fanden bei 10 von 19 Patienten (52,6%) post mortem eine zerebrale Atrophie [Wiznitzer et al. 1984]. Ein Grund dafür ist sicher, dass es sich bei der Atrophie um einen Befund handelt, der zum Zeitpunkt der Diagnose im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung nach SZT klinisch noch keine Symptome hervorruft. Bei den Patienten der vorliegenden Studie handelte es sich meist nur um eine geringgradige Atrophie. Einflussfaktoren für die Entwicklung einer Atrophie waren: das Geschlecht, die Art der Transplantation, das Material zur Transplantation, die GvHD-Prophylaxe mit CSA und MTX, die Gabe von Antithymozytenglobulin, die Gabe von Cyclophosphamid, die Zeitdauer zwischen der Diagnosestellung und der Durchführung der Transplantation und die Zeitdauer zwischen der Transplantation und der Kontrolluntersuchung der Schädel-MRT. Diese Faktoren einzeln betrachtet, ergaben immer einen signifikanten Unterschied zwischen der Häufigkeit der Atrophie vor und der Atrophie nach der SZT. Aufgrund der zu geringen Patientenzahl war jedoch eine Subgruppenanalyse zum definitiven Ausschluss einzelner beeinflussender Faktoren nicht möglich.

Die Atrophie in Zusammenhang mit der Zeit zwischen der Diagnosestellung und der SZT zeigte, dass von den Kindern, die erst nach mehr als einem Jahr nach dem Bekannt werden der Diagnose transplantiert wurden, schon vor der Transplantation bei vielen (21/28) eine Atrophie bestand und nach der SZT nur noch wenige neue Atrophien entstanden sind. Hingegen bei den Kindern, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung transplantiert wurden, war nach der Transplantation eine Atrophie signifikant häufiger. Dies lässt den Schluss zu, dass bereits die nach der Diagnosestellung zunächst durchgeführte Chemotherapie zu einer Atrophie des ZNS führt und die Entstehung der Atrophie ein Prozess ist, der nicht im unmittelbaren Anschluss an die Therapie auftritt.

Nach der Transplantation hatte das weibliche Geschlecht signifikant häufiger eine Atrophie als das männliche Geschlecht. Bei den männlichen Patienten hatten bereits 22 von 28 (78,6%) Patienten vor der eigentlichen Transplantation eine Atrophie und bei 3 Jungen entwickelte

sich eine Atrophie nach der Transplantation. Von den insgesamt 28 Jungen wurden 17 erst später als ein Jahr nach Diagnosestellung transplantiert. Von diesen 17 Patienten hatten bereits 14 vor der SZT eine Atrophie und bei nur 1 Patienten kam eine Atrophie neu hinzu. Dagegen war bei den 11 Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung transplantiert wurden, vor der Transplantation bei 8 Kindern eine Atrophie gemessen worden und 2 hatten eine neu aufgetretene nach der Transplantation. Bei den Mädchen waren vor der SZT lediglich 10 von 23 (43,6%) von einer Atrophie betroffen – nach der Transplantation allerdings 18 Patientinnen (78,3%). Bei den Mädchen wurden 12 innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung transplantiert. Vor dieser Transplantation hatten nur 3 eine Atrophie, im Anschluss dann 8 Mädchen. Bei denen, die erst später transplantiert wurden, hatten 7/11 schon vor der SZT eine Atrophie und nur 3 sind neu nach der Transplantation aufgetreten. Durch diese Subgruppenanalyse wird deutlich, dass das Geschlecht nur scheinbar einen Einfluss auf die Zunahme der Atrophiehäufigkeit beim weiblichen Geschlecht nach der SZT zu haben scheint und die eigentliche Ursache in der Zeit zwischen der Diagnosestellung und der Transplantation liegt.

Die Art der Transplantation scheint ein wichtiger Einflussfaktor auf die Atrophie zu sein. Von den 34 allogenen Transplantierten hatten nach der SZT 9 Patienten eine neu aufgetretene Atrophie. Das ist eine Zunahme von 26,5%. Insgesamt hatten nach der Transplantation 29 allogene transplantierte Kinder eine Atrophie. Bei den autolog transplantierten Jungen und Mädchen wurden nach der SZT nur 2 neue Atrophien beobachtet und insgesamt hatten 12/17 eine Atrophie. Als Ursache für das gehäufte Auftreten der Atrophie nach der allogenen Transplantation kommen mehrere Faktoren in Frage. Es kamen häufiger Medikamente zur GvHD-Prophylaxe zum Einsatz. So hatten 26 dieser Kinder CSA und 22 Kinder MTX bekommen. Im Gegensatz dazu erhielten von den autolog Transplantierten nur 4 CSA und 1 MTX. Auch Medikamente wie Cyclophosphamid und ATG kamen häufiger bei den Kindern zum Einsatz, die eine allogene SZT erhielten. Die immunsuppressive Therapie wird auch in der Studie von Jäger et al. als eine Ursache für eine zerebrale Atrophie aufgeführt [Jäger et al. 1996].

Das Geschlecht scheint ebenfalls einen Einfluss zu haben. Bei den allogenen transplantierten Mädchen hatten 6 nach der Transplantation eine neu aufgetretene Atrophie, wobei auch hier wieder der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und SZT den Einfluss noch unterstützt.

Um zu eruieren, welche dieser in der vorliegenden Studie gefundenen Faktoren einen realen Einfluss haben, müsste die Studie fortgeführt werden, um eine größere Anzahl an Patienten zu

rekrutieren. Unter diesem Gesichtspunkt wäre dann auch eine multivariate Subgruppenanalyse möglich.

Um herauszufinden, ob es im weiteren Verlauf nach einer SZT zu einer Zunahme der Atrophie und damit auch zu einer Symptomatik kommt, müssten langfristige Kontrollen der Patienten durchgeführt werden – sowohl mit Hilfe der Bildgebung zur Bestimmung des Atrophiegrades als auch mit Hilfe neuropsychologischer Untersuchungen. Die Fortführung dieser Untersuchungen ist einerseits für die Patienten wichtig, die bereits transplantiert worden sind. Durch regelmäßige Kontrollen können mögliche Symptome frühzeitig erkannt werden und mit Hilfe gezielter Förderung kann man eventuell eine Progression der Symptomatik verhindern bzw. zeitlich verzögern. Andererseits ist es auch für Patienten wichtig, die in Zukunft transplantiert werden sollen. Unter Kenntnis der sicheren Einflussfaktoren für die Atrophieentwicklung ist gegebenenfalls eine Modifikation des Therapiekonzeptes möglich.

Zwischenzeitlich kann man die Atrophie auch mittels der Volumetrie bestimmen. Dies ist eine genauere Methode zur Bestimmung des Atrophiegrades. In der vorliegenden Studie wurde diese Methode nicht angewendet, da sie zu Beginn der Untersuchungen noch nicht möglich war und während der Studie die Methode nicht gewechselt werden sollte.

6.3.2 Affektion der Nasennebenhöhlen

Schon im Rahmen einer Chemotherapie vor einer SZT kommt es vermehrt zu Sinusitiden durch die immunsuppressive Wirkung verbunden mit einer höheren Infektanfälligkeit [Savage et al. 1997]. Die Sinusitis im Anschluss an eine SZT stellt eine häufige Komplikation dar. Sie kommt viel häufiger nach allogener als nach autologer SZT vor. In einer Untersuchung an 94 allogenen transplantierten Patienten wiesen 36,2 % radiologische Merkmale einer Sinusitis auf. Dem gegenüber war lediglich ein Patient von insgesamt 37 autolog Transplantierten betroffen [Savage et al. 1997]. Die durchgeführten Untersuchungstechniken waren die konventionelle Röntgentechnik sowie die Computertomographie der NNH.

In unserer Studie fand sich ein ähnliches Ergebnis mittels der MRT. Mit der MRT ließen sich die NNH sehr gut beurteilen. Bereits 17 Patienten (33,3%) hatten vor der Transplantation eine Schleimhautschwellung im Bereich der NNH im Sinne einer Sinusitis. 23 Patienten (45,1%) wiesen diese Veränderungen nach der SZT auf. 19 dieser Patienten (82,6%) hatten eine allogene und 4 (17,4%) eine autologe SZT erhalten. Aufgrund der MRT-Befunde konnte eine gezielte Therapie erfolgen, ohne dass eine zusätzliche Röntgenaufnahme der NNH angefertigt werden musste. Auch von den 65 Patienten, die nur eine MRT-Untersuchung vor der

Transplantation erhielten, konnte bei 25 Patienten (38,5%) eine Schleimhautschwellung im Bereich der NNH festgestellt werden. Von den 3 nach der SZT untersuchten Kindern hatten 2 eine Affektion der NNH.

Die Gründe für eine erhöhte Inzidenz nach allogener Transplantation liegen in einer intensiveren Konditionierung, einer häufigeren Bestrahlung, dem Auftreten einer GvHD, der immunsuppressiven Therapie, einer prolongierten Leukopenie und wiederholten viralen Infekten. Bei dem Bestehen einer GvHD konnte ein 4,3-fach erhöhtes Risiko für eine Sinusitis nach Transplantation nachgewiesen werden ($p=0,003$) [Thompson et al. 2002].

Alle diese Faktoren führen zu einer Beeinträchtigung der ziliaren Clearance der Nasen- und NNH-Schleimhaut in Kombination mit einer generalisierten Sensibilität für bakterielle und mykotische Infektionen [Savage et al. 1997].

Ist der Patient hinsichtlich einer Affektion der NNH klinisch unauffällig, so kann man durch die genaue Beurteilung des MRT auch eine gute Aussage über die NNH treffen und den Patienten entsprechend behandeln. Außerdem kann man, sollte eine Aufnahme der NNH routinemäßig im Rahmen der SZT erfolgen, eine Röntgenaufnahme mit einhergehender Strahlenbelastung einsparen. Die CT der NNH wurde in einigen Studien zur Diagnostik der Sinusitis genutzt [Savage et al. 1997, Thompson et al. 2002], sollte aber aufgrund der hohen Strahlenbelastung im Kindesalter nicht zur Ausschlussdiagnostik angewendet werden.

6.4 Schlussfolgerungen

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es im Rahmen der SZT zu einer Reihe neurologischer Auffälligkeiten unterschiedlicher klinischer Relevanz kommen kann.

1. Bereits vor der Transplantation traten Befunde auf, die einer dringenden Intervention bedurften, bevor die SZT durchgeführt werden konnte. Dabei handelte es sich in der vorliegenden Studie um Infektionen und Blutungen. Bei beiden betroffenen Patienten handelte es sich um Zufallsbefunde, die nur aufgrund der routinemäßig durchgeführten MRT entdeckt worden sind und so vor der Durchführung der SZT behandelt werden konnten. Auch erst mit der MRT bekannt gewordene Gefäßanomalien bei den Patienten konnten während des ganzen Procedere berücksichtigt werden.
2. Im Anschluss an die Transplantation fand sich ebenfalls eine Vielzahl pathologischer Befunde. 9 von 51 Kindern (17,7%) zeigten infektiöse oder vaskuläre Veränderungen, die mit Hilfe der MRT diagnostiziert wurden bzw. der klinische Verdacht bestätigt werden konnte. Die Patienten konnten dann entsprechend behandelt werden.

3. Anhand der Vergleichsuntersuchungen vor und nach der Transplantation konnte der signifikante Unterschied in der Atrophiehäufigkeit gezeigt werden. Trotz der kleinen Patientenzahl wurden eine Reihe möglicher Einflussfaktoren gefunden. Welches tatsächlich relevante Faktoren sind, müsste in weiteren Studien mit größeren Patientenzahlen geklärt werden, da statistische Subgruppenanalysen in der vorliegenden Studie nicht möglich waren.
4. Als gut beurteilbar stellten sich auch die NNH dar, wodurch bei einigen Patienten eine konventionelle Röntgenuntersuchung oder CT mit einhergehender Strahlenbelastung vermieden werden konnte.
5. Im Rahmen dieser Studie wurden vor allem kurzfristige Nachkontrollen durchgeführt (76,5% im ersten Jahr nach SZT, davon 62,7% innerhalb der ersten 6 Monate nach SZT), so dass keine Aussagen bezüglich Langzeitveränderungen bzw. die weitere Veränderung bestehender Befunde möglich sind.

Anhand der gezeigten Ergebnisse wird in Zukunft eine routinemäßige MRT-Untersuchung vor der SZT empfohlen, da Patienten mit pathologischen Veränderungen und einer dementsprechenden Therapie eine bessere Prognose in Zusammenhang mit der Transplantation haben könnten. Dies sollte den relativ hohen Zeit- und Kostenaufwand einer MRT-Untersuchung entschädigen. Nach der SZT sollte zunächst noch für Studienzwecke eine routinemäßige Nachuntersuchung mittels MRT erfolgen, die bei klinisch unauffälligen Patienten etwa 1 Jahr nach der Transplantation durchgeführt werden sollte. Nach Abschluss dieser Studien sollte, je nach Ergebnissen, zumindest bei klinisch neurologisch auffälligen Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden, da die MRT eine sensitive Methode zur Diagnostik pathologischer Veränderungen darstellt.

7 Literaturverzeichnis

1. Adair JC, Gold M and Bond RE.
Acyclovir neurotoxicity: clinical experience and review of the literature.
South Med J 1994; 87: 1227-1231
2. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R and Vogelsang GB.
Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease.
Blood 2001; 97: 1219-1226
3. Aksamit AJ.
Central nervous system
In: Transplant Infections edited by Raleigh A. Bowden, Per Ljungman, and Carlos V. Paya. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998; 133-151
4. Allen JC and Rosen G.
Transient cerebral dysfunction following chemotherapy for osteogenic sarcoma.
Ann Neurol 1978; 3: 441-444
5. Allen JC, Rosen G, Mehta BM and Horten B.
Leukoencephalopathy following high-dose iv methotrexate chemotherapy with leucovorin rescue.
Cancer Treat Rep 1980; 64: 1261-1273
6. Antonini G, Ceschin V, Morino S, Fiorelli M, Gragnani F, Mengarelli A, Iori AP and Arcese W.
Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia. A prospective study.
Neurology 1998; 50: 1441-1445
7. Armitage JO.
Bone marrow transplantation.
New Engl J Med 1994; 330: 827-838
8. Atkinson K, Farewell V, Storb R, Tsoi MS, Sullivan KM, Witherspoon RP, Fefer A, Clift R, Goodell B and Thomas ED.
Analysis of late infections after human bone marrow transplantation: role of genotypic nonidentity between marrow donor and recipient and of nonspecific suppressor cells in patients with chronic graft-versus-host disease.
Blood 1982; 60: 714-720

9. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Gluckman E, Good RA, Jacobsen N, Kolb HJ, Rimm AA and Ringden O.
Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation.
Blood 1990; 75: 2459-2464
10. Atkinson K, Meyers JD, Storb R et al.
Varicella-Zoster Virus infection after marrow transplantation for aplastic anemia or leukaemia.
Transplantation 1980; 29: 47-50
11. Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, Rolland MO, Debre M, Chaussain JL and Griscelli C.
Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of x-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation.
N Engl J Med 1990; 322: 1860-1866
12. Barboriak DP, Lee L and Provenzale JM.
Serial MR imaging of pineal cysts: implications for natural history and follow-up.
Am J Roentgenol 2001; 176: 737-743
13. Barnes RA.
Fungal infections.
In: Barrett J, Treleaven JG. The clinical practice of stem-cell-transplantation. Isis Medical Media, Oxford 1998: 723-740
14. Barnes RA.
Other infections.
In: Barrett J, Treleaven JG. The clinical practice of stem-cell-transplantation. Isis Medical Media, Oxford 1998: 741-744
15. Beers MH and Berkow R.
Knochenmarktransplantation.
In: Das MSD Manual. Urban & Fischer München, Jena 2000; Abschnitt 12, Kapitel 149 „Transplantationen“: 1309-1311
16. Benya EC and Goldman S.
Bone marrow transplantation in children.
Pediatric Radiology 1997; 44: 741-761

17. Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B, Zanis Neto J, Loddo G, Pasquini R and de Medeiros CR.
Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases.
Bone Marrow Transplantation 2000; 25: 301-307
18. Bleggi-Torres LF, Werner B, Gasparetto EL, de Medeiros BC, Pasquini R and de Medeiros CR.
Post-transplant complications: Intracranial hemorrhage following bone marrow transplantation: An autopsy study of 58 patients.
Bone Marrow Transplantation 2002; 29: 29-32
19. Bleyer WA.
Neurologic sequelae of methotrexate and ionizing radiation: A new classification.
Cancer Treat Rep 1981; 65 (Suppl 1): 89-98
20. Bleyer WA.
Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. An improved dosage regimen derived from age-related pharmacokinetics.
Cancer Treat Rep 1977; 61: 1419-1425
21. Blohm MEG, Nürnberger W, Aulich A, Engelbrecht V and Burdach S.
Reversible brain MRI changes in acyclovir neurotoxicity.
Bone Marrow Transplantation 1997; 19: 1049-1051
22. Blume KG and Thomas ED.
A review of autologous hematopoietic cell transplantation.
Biology of Blood and Marrow Transplantation 2000; 6: 1-12
23. Bolger GB, Sullivan KM, Spence AM, Appelbaum FR, Johnston R, Sanders JE, Deeg HJ, Witherspoon RP, Doney KC and Nims J.
Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: relationship to chronic graft-versus-host disease.
Neurology 1986; 36: 1087-1091
24. Bowyer SL, LaMothe MP and Hollister JR.
Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma.
J Allergy Clin Immunol 1985; 76: 234-242

25. Brix G, Kolem H und Nitz WR.
Bildkontraste und Bildgebungssequenzen.
In: Reiser M. und Semmler W. Magnetresonanztomographie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997 (2.Auflage): 37-47
26. Brown RD, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM..
Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992.
Neurology 1996; 46: 949-952
27. Buckner CD.
Autologous bone marrow transplants to hematopoietic stem cell support with peripheral blood stem cells: a historical perspective.
Journal of Hematotherapy 1999; 8: 233-236
28. Caldas JG, Doyon D, Ledermann H and Carlier R.
Magnetic resonance study of the pineal region. Normal pineal gland and simple cysts.
Arq Neuropsiquiatr 1998; 56: 237-244
29. Carlens S, Ringden O, Remberger M, Lonnqvist B, Hagglund H, Klaesson S, Mattsson J, Svahn BM, Winiarski J, Ljungman P and Aschan J.
Risk factor for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis.
Bone Marrow Transplantation 1998; 22: 755-761
30. Carnevale-Schianca F, Martin P, Sullivan K, Flowers M, Gooley T, Anasetti C, Deeg J, Furlong T, McSweeney P, Storb R and Nash RA.
Changing from cyclosporine to tacrolimus as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease.
Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 613-620
31. Champlin RE and Gale RP.
The early complications of bone marrow transplantation.
Seminars in Hematology 1984; 21: 101-108
32. Chan KW, Mullen CA, Worth LL, Choroszy M, Koontz S, Tran H and Slopis J.
Lorazepam for seizure prophylaxis during high-dose busulfan administration.
Bone Marrow Transplantation 2002; 29: 963-965

33. Chao NJ, Parker PM, Niland JC, Wong RM, Dagens A, Long GD, Nademanee AP, Negrin RS, Snyder DS, Hu WW, Gould KA, Tierney DK, Zwingenberger K, Forman SJ and Blume KG.
Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-vs.-host disease.
Biol Blood Marrow Transplant 1996; 2: 86-92
34. Child FJ, Ratnavel R, Watkins P, Samson D, Apperley J, Ball J, Taylor P and Russell-Jones R.
Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD).
Bone Marrow Transplantation 1999; 23: 881-887
35. Claman HN.
Graft-versus-host disease and animal models for scleroderma.
Curr Opin in Rheumatol 1990; 2: 929-931
36. Coccia PF, Krivit W, Cervenka J, Clawson C, Kersey JH, Kim TH, Nesbit ME, Ramsay NK, Warkentin PI, Teitelbaum SL, Kahn AJ and Brown DM.
Successful bone marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis.
N Engl J Med 1980; 302: 701-708
37. Coley SC, Jäger HR, Szydlo RM and Goldman JM.
CT and mri manifestations of central nervous system infection following allogeneic bone marrow transplantation.
Clinical Radiology 1999; 54: 390-397
38. Coplin WM, Cochran MS, Levine SR and Crawford SW.
Stroke after bone marrow transplantation: Frequency, aetiology and outcome.
Brain 2001; 124: 1043-1051
39. Davis DG and Patchell RA.
Neurologic complications of bone marrow transplantation.
Neurologic Clinics 1988; 6: 377-387
40. de Brabander C, Cornelissen J, Sillevs Smitt PAE, Vecht ChJ and van den Bent MJ.
Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogeneic bone marrow transplantation from alternative donors.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 36-40

41. de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS and Krom RA.
Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol.
N Engl J Med 1987; 317: 861-866
42. Deeg HJ and Bowden RA.
Introduction to marrow and blood stem cell transplantation.
In: Transplant Infections edited by Raleigh A. Bowden, Per Ljungman, and Carlos V. Paya. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998; 1-12
43. Delbrück H.
Knochenmark- und Stammzelltransplantation nach Krebs.
Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart 2000: 15-16
44. Dietrich U, Maschke M, Dörfler A, Prumbaum M and Forsting M.
MRI of intracranial toxoplasmosis after bone marrow transplantation.
Neuroradiology 2000; 42: 14-18
45. Einsele H und Kanz L.
Allogene Stammzelltransplantation.
Internist 1999; 40: 1249-1256
46. Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, Kolb HJ, Holler E, Beck R, Schwerdefeger R, Schumacher U, Hebart H, Martin H, Keinast J, Ullmann AJ, Maschmeyer G, Krüger W, Link H, Schmidt CA, Oettle H und Klingbiel T.
Epidemiologie und interventionelle Therapiestrategien infektiöser Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation.
Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 1278-84
47. Eisner MD and August CS.
Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplantation 1995; 15: 663-668
48. Enk CD, Elad S, Vexler A, Kapelushnik J, Gorodetsky R and Kirschbaum M.
Chronic graft-versus-host disease treated with UVB phototherapy.
Bone Marrow Transplantation 1998; 22: 1179-1183

49. Faraci M, Lanino E, Dini G, Fondelli MP, Morreale G, Dallorso S, Manzitti C, Calevo MG, Gaggero R, Castagnola E and Haupt R.
Severe neurologic complications after hematopoietic stem cell transplantation in children.
Neurology 2002; 59: 1895-1904
50. Ferrara JM and Deeg HJ.
Graft-versus-Host-Disease.
N Engl J Med 1991; 324: 667-671
51. Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, Saral R, Green WR and Santos GW.
Ocular manifestations of graft-vs-host disease.
Ophthalmology 1983; 90: 4-13
52. Gabriel CM, Goldman JM, Lucas S and Hughes RA.
Vasculitic neuropathy in association with chronic graft-versus-host disease.
J Neurol Sci 1999; 168: 68-70
53. Gallardo D, Ferrà C, Berlanga JJ, de la Banda E, Ponce C, Salar A, Alonso E, Español I, Riu C and Grañena A.
Neurologic complications after allogeneic bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplantation 1996; 18: 1135-1139
54. Garza-Mercado R, Cavazos E and Tamez-Montes D.
Cerebral arteriovenous malformations in children and adolescents.
Surg Neurol 1987; 27: 131-140
55. Geiser CF, Bishop Y, Jaffe N, Furman L, Traggis D and Frei E.
Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission.
Blood 1975; 45: 189-195
56. Gijtenbeek JMM, van den Bent MJ and Vecht CJ.
Cyclosporine neurotoxicity: a review.
J Neurol 1999; 246: 339-346
57. Gilman AL, Chan KW, Mogul A, Morris C, Goldman FD, Boyer M, Cirenza E, Mazumder A, Gehan E, Cahill R, Frankel S and Schultz K.
Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease.
Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 327-334

58. Graus F, Saiz A, Sierra J, Arbaiza D, Rovira M, Carreras E, Tolosa E and Rozman C.
Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia.
Neurology 1996; 46: 1004-1009
59. Greenspan A, Deeg HJ, Cottler-Fox M, Sirdofski M, Spitzer TR and Kattah J.
Incapacitating peripheral neuropathy as a manifestation of chronic graft-versus-host disease.
Bone Marrow Transplantation 1990; 5: 349-352
60. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhart B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, Krutmann J, Honigsmann H, Ciofica M and Knobler RM.
Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease.
Blood 1998; 92: 3098-3104
61. Grodd W und Voigt K
Intrakranielle Tumoren. Untersuchungssequenzen.
In: Reiser M und Semmler W: Magnetresonanztomographie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2. Auflage 1997: 133
62. Guerrero A, Pérez-Simón JA, Gutierrez N, Caballero D, Ortin F, Gomez-Sanchez JC, Cacho J and San Miguel JF.
Neurological complications after autologous stem cell transplantation.
Eur Neurol 1999; 41: 48-50
63. Gutin PH.
Treatment of radiation necrosis of the brain.
In: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE (eds) Radiation injury to the nervous system. Raven Press, New York 1991: 271-282
64. Hagensee ME, Bauwens JE and Kjos B.
Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992.
Clin Infect Dis 1994; 19: 402-408
65. Hakim F and Mackall CL.
The immune system: effector and target of graft-versus-host disease.
In: Ferrara JL, Deeg HJ, Burakoff SJ (eds.). Graft-vs-Host Disease. Marcel Dekker: New York, 1997: 257-289

66. Harvey CJ, Peniket AJ, Miszkiel K, Patterson K, Goldstone AH, Macinnon S and Hall-Craggs MA.
Case report: MR angiographic diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis following allogeneic bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplantation 2000; 25: 791-795
67. Heinzlef O, Lotz JP and Rouillet E.
Severe neuropathy after high dose Carboplatin in three patients receiving multidrug chemotherapy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 667-669
68. Hoyt R, Szer J and Grigg A.
Neurological events associated with the infusion of cryopreserved bone marrow and/or peripheral blood progenitor cells.
Bone Marrow Transplantation 2000; 25: 1285-1287
69. Iwasaki Y, Sako K, Ohara Y, Miyazawa M, Minegishi M, Tsuchiya S and Konno T.
Subacute panencephalitis associated with chronic graft-versus-host disease.
Acta Neuropathol 1993; 85: 566-572
70. Jäger HR, Williams EJ, Savage DG, Rule SAJ, Hajnal JV, Sikora K, Goldman JM and Bydder GM.
Assessment of brain changes with registered MR before and after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia.
Am J Neuroradiol 1996; 17: 1275-1282
71. Jansen O, Krieger D, Krieger S and Sartor K.
Cortical hyperintensity on proton density-weighted images: an MRI sign of cyclosporine-related encephalopathy.
Am J Neuroradiol 1996; 17: 337-344
72. Jantunen E, Volin L, Salonen O, Piilonen A, Parkkali T, Anttila VJ, Paetau A and Ruutu T.
Infection post transplant: Central nervous system aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients.
Bone Marrow Transplantation 2003; 31: 191–196
73. Kaplan RS and Wiernik PH.
Neurotoxicity of neoplastic drugs.
Semin Oncol 1982; 9: 103-130

74. Kawasaki H, Takayama J and Ohira M.
Herpes zoster infection after bone marrow transplantation in children.
J Pediatr 1996; 128: 353-356
75. Kay HE, Knapton PJ, O'Sullivan JP, Wells DG, Harris RF, Innes EM, Stuart J, Schwartz FC and Thompson EN.
Encephalopathy in acute leukaemia associated with methotrexate therapy.
Arch Dis Child. 1972; 47: 344-354
76. Keime-Guibert F, Napoletano M and Delattre JY.
Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy.
J Neurol 1998; 245: 695-708
77. Kondo M, Kojima S, Horibe K, Kato K and Matsuyama T.
Graft-versus-host disease: Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children.
Bone Marrow Transplantation 2001; 27: 727-730
78. Krivit W, Shapiro E, Kennedy W, Lipton M, Lockman L, Smith S, Summers CG, Wenger DA, Tsai MY and Ramsay NK.
Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation.
N Engl J Med 1990; 322: 28-32
79. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, Riley U, Singhal S, Horton C, Sirohi B, Bhagwati N, Meller S, Saso R and Mehta J.
Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants.
Blood 2000; 95: 3683-3686
80. Lazarus HM, Reed MD, Spitzer TR, Rabaa MS and Blumer JL.
High-dose IV thiotepa and cryopreserved autologous bone marrow transplantation for therapy of refractory cancer.
Cancer Treat Rep 1987; 71: 689-695
81. Leber B, Walker IR, Rodriguez A, McBride JA, Carter R and Brain MC.
Reinduction of remission of chronic myeloid leukemia by donor leukocyte transfusion following relapse after bone marrow transplantation: recovery complicated by initial pancytopenia and late dermatomyositis.
Bone Marrow Transplantation 1993; 12: 405-407

82. Lee AC, Wong KW, Fong KW and So KT.
Intrathecal methotrexate overdose.
Acta Paediatr 1997; 86: 434-437
83. Leff RS, Thompson JM, Daly MB, Johnson DB, Harden EA, Mercier RJ and Messerschmidt GL.
Acute neurologic dysfunction after high-dose etoposide therapy for malignant glioma.
Cancer 1988; 62: 32-35
84. Levi-Schaffer F, Mekori YA, Segal V and Claman HN.
Histamine release from mouse and rat mast cells cultured with supernatants from chronic murine graft-vs-host splenocytes.
Cell Immunol 1990; 127: 146-158
85. Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D, Wandt H, Grosse-Wilde H und Schaefer UW.
Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen – Teil 1: Definitionen, prinzipielle Anwendungsmöglichkeiten, Komplikationen.
Medizinische Klinik 1997; 92: 480-491
86. Locatelli F, Uderzo C, Dini G, Zecca M, Arcese W, Messina C, Andolina M, Miniero R, Porta F and Rovelli A.
Graft-versus-host disease in children: the AIEOP-BMT Group experience with cyclosporine A.
Bone Marrow Transplantation 1993; 12: 627-633
87. Lokich J and Anderson N.
Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature.
Annals of Oncology 1998; 9: 13-21
88. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Politi P, Durazzi SM, Muretto P and Albertini F.
Bone marrow transplantation in patients with thalassemia.
N Engl J Med 1990; 322: 417-421
89. Lum LG.
The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation.
Blood 1987; 69: 369-380

90. Ma M, Barnes G, Pulliam J, Jezek D, Baumann RJ and Berger JR.
CNS angiitis in graft-vs-host disease.
Neurology 2002; 59: 1994-1997
91. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, Horn TD, Freemer CS, Grant J and Vogelsang GB.
Etreinate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease.
Blood 1999; 93: 66-70
92. Marosi C, Budka H, Grimm G, Zeithofer J, Sluga E, Brunner C, Schneeweiss B, Volc B, Bettelheim P and Panzer S.
Fatal encephalitis in a patient with chronic graft-versus-host disease.
Bone Marrow Transplantation 1990; 6: 53-57
93. Martin P, Bleyzac N, Souillet G, Galambrun C, Bertrand Y, Maire PH, Jelliffe RW and Aulagner G.
Graft versus host disease: Clinical and pharmacological risk factors for acute graft-versus-host disease after paediatric bone marrow transplantation from matched-sibling or unrelated donors.
Bone Marrow Transplantation 2003; 32: 881-887
94. Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, Kastrup O, Turowski B, Schaefer UW and Diener HC.
Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplantation 1999; 23: 1167-1176
95. Meese W, Kluge W, Grumme T and Hopfenmüller W.
CT evaluation of the csf spaces of healthy persons.
Neuroradiology 1980; 19: 131-136
96. Meyers JD and Atkinson K.
Infection in bone marrow transplantation.
Clin Haematol 1983; 12: 791-811
97. Meyers JD.
Infection in bone marrow transplant recipients.
Am J Med 1986; 81: 27-38
98. Millar C, Bissonette B and Humphreys RP.
Cerebral arteriovenous malformations in children.
Can J Anaesth 1994; 41: 321-331

99. Mohrmann RL, Mah V and Vinters HV.
Neuropathologic findings after bone marrow transplantation: an autopsy study.
Hum-Pathol. 1990; 21: 630-639
100. Naidich TP, McLone DG and Radkowski MA.
Intracranial arachnoid cysts.
Pediatr Neurosci 1985; 12: 112-122
101. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, Przepiorka D, Davies S, Petersen FB, Bartels P, Buell D, Fitzsimmons W, Anasetti C, Storb R and Ratanatharathorn V.
Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporin for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors.
Blood 2000; 96: 2062-2068
102. Nevo S, Enger C, Hartley E, Borinsky ME, Swan V, Fuller AK, Braine HG, Kickler TS, George JN and Vogelsang GB.
Acute bleeding and thrombocytopenia after bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplantation 2001; 27: 65-72
103. Nevo S, Swan V, Enger C, Wojno KJ, Bitton R, Shabooti M, Fuller AK, Jones RJ, Braine HG and Vogelsang GB.
Acute bleeding after bone marrow transplantation (bmt) – incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients.
Blood 1998, 91: 1469-1477
104. Openshaw H.
Peripheral neuropathy after bone marrow transplantation.
Biol Blood Marrow Transplant 1997; 3: 202-209
105. Pace MT, Slovis TL, Kelly JK and Abella SD.
Cyclosporin A toxicity: MRI appearance of the brain.
Pediatr Radiol 1995; 25: 180-183
106. Padovan CS, Bise K, Hahn J, Sostak P, Holler E, Kolb HJ and Straube A.
Angiitis of the central nervous system after allogeneic bone marrow transplantation?
Stroke 1999; 30: 1651-1656
107. Padovan CS, Sostak P und Straube A.
Neurologische Komplikationen nach Organtransplantation.
Nervenarzt 2000; 71: 249-258

108. Padovan CS, Yoursy TA, Schleuning M, Holler E, Kolb HJ and Straube A.
Neurological and neuroradiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation.
Ann Neurol 1998; 43: 627-633
109. Papadopoulos EB, Carabasi MH, Castro-Malaspina H, Childs BH, Mackinnon S, Boulad F, Gillio AP, Kernan NA, Small TN, Szabolcs P, Taylor J, Yahalom J, Collins NH, Bleau SA, Black PM, Heller G, O'Reilly RJ and Young JW.
T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation as postremission therapy for acute myelogenous leukemia: freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease.
Blood 1998; 91: 1083-1090
110. Parker P, Chao NJ, Ben-Ezra J, Slatkin N, Openshaw H, Niland JC, Linker CA, Greffe BS, Kashyap A, Molina A, Nademanee A, O'Donnell MR, Planas I, Sheibani K, Smith EP, Snyder DS, Spielberger R, Stein AS, Stepan DE, Blume KG and Forman SJ.
Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease.
Medicine (Baltimore) 1996; 75: 279-285
111. Parker PM, Chao N, Nademanee A, O'Donnell MR, Schmidt GM, Snyder DS, Stein AS, Smith EP, Molina A and Stepan DE.
Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease.
Blood 1995; 86: 3604-3609
112. Partington MD, Davis DH and Kelly PJ.
Stereotactic resection of pediatric vascular malformations.
Pediatr Neurosci 1989; 15: 217-222
113. Patchell RA, White CL, Clark AW, Beschorner WE and Santos GW.
Neurologic complications of bone marrow transplantation.
Neurology 1985; 35: 300-306
114. Peters C, Matthes-Martin S, Fritsch G, Holter W, Lion T, Witt V, Hocker P, Fischer G, Dieckmann K, Handgretinger R, Klingebiel T and Gadner H.
Transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells from HLA-mismatched parental donors in 14 children: evaluation of early monitoring of engraftment.
Leukemia 1999; 13: 2070-2078

115. Petitcolin V, Garcier JM, Mohammedi R, Ravel A, Mofid R, Viallet JF, Vanneuvillie G and Boyer L.
Prevalence and morphology of pineal cysts discovered at pituitary MRI: review of 1844 examinations.
J Radiol 2002; 83: 141-145
116. Pomeranz S, Naparstek E, Ashkenazi E, Nagler A, Lossos A, Slavin S and Or R.
Intracranial haematomas following bone marrow transplantation.
J Neurol 1994; 241: 252-256
117. Quinn CT and Kamen BA.
A biochemical perspective of methotrexate neurotoxicity with insight on nonfolate rescue modalities.
J Investig Med 1996; 44: 522-530
118. Rapoport JM and Ginns EI.
Bone marrow transplantation in severe Gaucher's disease.
N Engl J Med 1984; 311: 84-88
119. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, Fay JW, Nademanee A, Antin JH, Christiansen NP, van der Jagt R, Herzig RH, Litzow MR, Wolff SN, Longo WL, Petersen FB, Karanes C, Avalos B, Storb R, Buell DN, Maher RM, Fitzsimmons WE and Wingard JR.
Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporin for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation.
Blood 1998; 92: 2303-2314
120. Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, Dorovini-Zis K, Gascoyne RD, Graeb Da, Spinelli JJ, Barnett MJ, Klingemann HG, Herzig GP and Phillips GL.
Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin.
Bone Marrow Transplantation 1991; 8: 393-401
121. Riede UN, Denk H und Riede HE.
Hepatopankreatisches System. Leber.
In: Riede UN, Schaefer HE. Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1995: 742-777

122. Rovelli A, Arrigo C, Nesi F, Balduzzi A, Nicolini B, Locasciulli A, Vassallo E, Miniero R and Uderzo C.
The role of thalidomide in the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease following bone marrow transplantation in children.
Bone Marrow Transplantation 1998; 21: 577-581
123. Savage DJ, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydlo RM, Rule SAJ, Spencer A, Apperley JF and Goldman JM.
Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplantation 1997; 19: 55-59
124. Sawamura Y, Ikeda J, Ozawa M, Minoshima Y, Saito H and Abe H.
Magnetic resonance images reveal a high incidence of asymptomatic pineal cysts in young women.
Neurosurgery 1995; 37: 11-16
125. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R and Thomas ED.
Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients.
Am J Med 1980; 69: 204-217
126. Shuper A, Stark B, Kornreich L, Cohen IJ, Avrahami G and Yaniv I.
Methotrexate-related neurotoxicity in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.
Isr Med Assoc J 2002; 4: 1050-1053
127. Smith CI, Aarli JA, Biberfeld P, Bolme P, Christensson B, Gahrton G, Hammarstrom L, Lefvert AK, Lonnqvist B and Matell G.
Myasthenia gravis after bone-marrow transplantation. Evidence for a donor origin.
N Engl J Med 1983; 309: 1565-1568
128. Snider S, Bashir R and Bierman P.
Neurologic complications after high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease.
Neurology 1994; 44: 681-684
129. Snover DC.
Acute and chronic graft versus host disease: histopathological evidence for two distinct pathogenetic mechanisms.
Hum Pathol 1984; 15: 202-205

130. Southwick FS and Purich DL.
Intracellular pathogenesis of listeriosis.
N Engl J Med 1996; 334: 770-776
131. Speck B, Gratwohl A, Tichelli A und Nissen C.
Knochenmarktransplantation.
Schweiz Med Wochenschr 1995; 125: 1515-1532
132. Stachel D.
Stammzelltransplantation: Teil 2: Konditionierung, Abstoßungsreaktionen,
Langzeitfolgen, aktuelle Entwicklungen
Monatsschr Kinderheilkd 1999; 147: 775-782
133. Storb R, Prentice RL, Buckner CD, Clift RA, Appelbaum F, Deeg J, Doney K,
Hansen JA, Mason M, Sanders JE, Singer J, Sullivan KM, Witherspoon RP and
Thomas ED.
Graft-versus-Host Disease and survival in patients with aplastic anemia treated by
marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective
environment.
N Engl J Med 1983; 308: 302-307
134. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, Erickson K,
Flowers M, Hansen J and Loughran T.
Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow
transplantation.
Semin Hematol 1991; 28: 250-259
135. Sullivan KM, Meyers JD, Flournoy N, Storb R and Thomas ED.
Early and late interstitial pneumonia following human bone marrow transplantation.
Int J Cell Cloning 1986; 4 (Suppl. 1): 107-121
136. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB,
Schubert MM, Atkinson K and Thomas ED.
Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and
successful treatment with combination immunosuppression.
Blood 1981; 57: 267-276

137. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Deeg HJ, Dahlberg S, Sanders JE, Appelbaum FR, Doney KC, Weiden P and Anasetti C.
Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease.
Blood 1988(a); 72: 555-561
138. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Weiden P, Flournoy N, Dahlberg S, Deeg HJ, Sanders JE, Doney KC and Appelbaum FR.
Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation.
Blood 1988(b); 72: 546-554
139. Sze G.
Diseases of the intracranial meninges: mr imaging features.
AJR 1993; 160: 727-733
140. Thompson AM, Couch M, Zahurak ML, Johnson C and Vogelsang GB.
Infections post transplant: Risk factors for post-stem cell transplant sinusitis.
Bone Marrow Transplantation 2002; 29: 157-261
141. Touraine JL, Laplace S and Rezzoug F.
The place of fetal liver transplantation in the treatment of inborn errors of metabolism.
J Inherited Metab Dis 1991; 14: 619-626
142. Trümmeler KH.
Optimierte Untersuchungstechnik: Verwendung geeigneter Messsequenzen, Vermeidung von Artefakten.
In: Uhlenbrock D. MRT und MRA des Kopfes. Indikationsstellung – Wahl der Untersuchungsparameter – Befundinterpretation.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1996: 1-32
143. Tse S, Saunders EF, Silverman E, Vajsar J, Becker L and Meaney B.
Myasthenia gravis and polymyositis as manifestations of chronic graft-versus-host-disease.
Bone Marrow Transplantation 1999; 23: 397-399
144. Tuxen MK and Hansen SW.
Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs.
Cancer Treat Rev 1994; 20: 191-214

145. Vassal G, Deroussent A, Hartmann O, Challine D, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L, Kalifa C,; Gouyette A and Lemerle J.
Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study.
Cancer Res 1990; 50: 6203-6207
146. Vermynlen Ch, Cornu G and Phillip M.
Bone marrow transplantation in sickle cell anaemia.
Arch Dis Child 1991; 66: 1195-1198
147. Vezmar S, Becker A, Bode U and Jaehde U .
Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity.
Chemotherapy 2003; 49: 92-104
148. Vogelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschorner WE, Jabs DA, Corio RL, Levin LS, Colvin OM and Wingard JR.
Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease.
N Engl J Med 1992; 326: 1055-1058
149. Vogelsang GB, Wolff D, Altomonte V, Farmer E, Morison WL, Corio R and Horn T.
Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA).
Bone Marrow Transplantation 1996; 17: 1061-1067
150. Wagner JE.
Umbilical cord blood stem cell transplantation.
Amer J Ped Hem/Onc 1993; 15: 169-174
151. Wagner JL, Flowers ME, Longton G, Storb R, Schubert M and Sullivan KM.
The development of chronic graft-versus-host disease: an analysis of screening studies and the impact of corticosteroid use at day 100 after transplantation.
Bone Marrow Transplantation 1998; 22: 139-146
152. Wald A, Leisenring W, van Burik JA and Bowden RA.
Epidemiology of aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation.
J Infect Dis 1997; 175: 1459-66
153. Walker RW, Allen JC, Rosen G and Caparros B.
Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate.
J Clin Oncol 1986; 4: 1845-1850

154. Weiss HD, Walker MD and Wiernik PH.
Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents.
N Engl J Med 1974; 291: 127-133
155. Wijdicks EF, Plevak DJ, Wiesner RH and Steers JL.
Causes and outcome of seizures in liver transplant recipients.
Neurology 1996; 47: 1523-1525
156. Wijdicks EF, Wiesner RH and Krom RA.
Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression.
Neurology 1995; 45: 1962-1964
157. Williams M.
Gastrointestinal manifestations of graft-versus-host disease: diagnosis and management.
AACN Clinical Issues 1999; 10: 500-506
158. Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB, Farmer ER, Jabs DA, Levin LS, Beschorner WE, Cahill RA, Miller DF and Harrison D.
Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation.
Blood 1989; 74: 1428-1435
159. Wingard JR.
Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation.
Bone Marrow Transplantation 1990; 6: 371-383
160. Wingard JR.
Fungal infections after bone marrow transplant.
Biology of Blood and Marrow Transplantation 1999; 5: 55-68
161. Winston DJ, Gale RP, Meyer DV and Young LS.
Infectious complications of human bone marrow transplantation.
Medicine 1979; 58: 1-31
162. Wiznitzer M, Packer RJ, August CS and Burkey ED.
Neurological complications of bone marrow transplantation in childhood.
Ann Neurol 1984; 16: 569-576
163. Wolkowitz OM, Reus VI, Canick J, Levin B and Lupien S.
Glucocorticoid medication, memory and steroid psychosis in medical illness.
Ann N Y Acad Sci 1997; 823: 81-96

-
164. Woodard P, Helton K, McDaniel H, Khan RB, Thompson S, Hale G, Benaim E, Kasow K, Leung W, Horwitz E, Srivastava DK, Tong X, Yusuf U, Cunningham JM and Handgretinger R.
Encephalopathy in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a poor prognosis.
Bone Marrow Transplant 2004; 33:1151-1167
165. Yim YS, Mahoney DH and Oshman DG.
Hemiparesis and ischemic changes of the white matter after intrathecal therapy for children with acute lymphocytic leukemia.
Cancer 1991; 67: 2058–2061.
166. Zecca M and Locatelli F.
Management of graft-versus-host disease in paediatric bone marrow transplant recipients.
Paediatr Drugs 2000; 2: 29-55
167. Zentner J, Buchbender K and Vahlensieck M.
Spinal epidural lipomatosis as a complication of prolonged corticosteroid therapy.
J Neurosurg Sci 1995; 39: 81-85
168. Zintl F.
Knochenmarktransplantation im Kindesalter Teil 1.
Kinderärztliche Praxis 1988; 56: 259-264

8 Danksagung

In besonderem Maße möchte ich mich bei Herrn **Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser** für die Überlassung des Themas bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn **Prof. Dr. med. habil. F. Zintl**, Frau **OÄ Dr. med. D. Fuchs** und Herrn **OA Dr. med. H.-J. Mentzel** für die freundschaftliche Begleitung während der gesamten Erstellung der Arbeit. Ihre Geduld und Hilfsbereitschaft trugen wesentlich zum Gelingen bei.

Außerdem möchte ich mich bei **Frau A. Brandstädt** für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Ebenso soll auch den Schwestern der onkologischen Ambulanz sowie den Sekretärinnen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der FSU Jena gedankt sein, welche mir bei der Datenerfassung durch Bereitstellung der Akten und Räumlichkeiten zur Seite standen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner lieben Mutter **R. Taut** und meinem Ehemann **Dr. med. M. Wolf** für die entgegengebrachte Geduld, die Hilfsbereitschaft bei der Erstellung der Promotion in einer ästhetischen Form und die moralische Unterstützung bedanken. Nur durch ihre Hilfe schöpfte ich immer wieder neuen Mut und konnte Zweifel an dem erfolgreichen Abschluss der Promotion zerstreuen.

9 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser, Herr Prof. Dr. med. habil. F. Zintl, OÄ Dr. med. D. Fuchs, OA Dr. med. H.-J. Mentzel und Frau A. Brandstädt,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name, Vorname: Wolf, Jana
Geburtsname: Taut
Geburtsdatum: 30.06.1977
Geburtsort: Pößneck

Bildungsgang:

09/84 – 08/91 Polytechnische Oberschule „Erwin Panndorf“ Gera
09/91 – 08/96 Zabel-Gymnasium Gera
26.06.1996 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife – Abitur
10/96 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU)
17.09.1998 Ärztliche Vorprüfung an der FSU
31.08.1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der FSU
10.09.2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der FSU
10/01 – 09/02 Pflichtassistent im Praktischen Jahr:
 1. Tertian in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der FSU,
 Direktor: Prof. Dr. med. habil. F. Zintl
 2. Tertian in Department für Innere Medizin des Universitätsspital
 Zürich (CH),
 Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. F. Follath
 3. Tertian in der Klinik für Chirurgie des Waldklinikum Gera,
 Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Th. Lesser
21.11.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der FSU
03.12.2002 Approbation für die Tätigkeit als Ärztin im Praktikum
16.12.2002 bis 15.06.2004 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am
Georgius-Agricola-Klinikum Zeitz
seit 16.06.2004 Ärztin in Weiterbildung in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
am Georgius-Agricola-Klinikum Zeitz